MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]TRI-CYCLEN®

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme interne

Comprimés à 0,180 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
Comprimés à 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
Comprimés à 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Contraceptif oral

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de révision :
19 novembre 2013

www.janssen.ca

Numéro de contrôle : 167384

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2013 Janssen Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 19
POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI 25
SURDOSAGE 30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30
CONSERVATION ET STABILITÉ 32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 32

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 33
ESSAIS CLINIQUES 34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 37
TOXICOLOGIE 37
RÉFÉRENCES 46

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 51

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]TRI-CYCLEN®

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme interne

Comprimés à 0,180 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
Comprimés à 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
Comprimés à 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	**Forme posologique et dosage**	**Ingrédients non médicinaux cliniquement importants**
Orale	Comprimés 0,180 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol	Lactose *Voir la section* **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** *pour une liste complète.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés TRI-CYCLEN® sont indiqués pour :

- la prévention de la grossesse.
- le traitement de l'acné vulgaire modérée chez les femmes âgées de 15 ans ou plus qui ne présentent aucune contre-indication aux contraceptifs oraux, après la survenue des premières règles et qui souhaitent prévenir une grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
- États thrombophiliques connus.
- Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébrales d'origine vasculaire.
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie.
- Antécédents ou prodromes actuels de thrombose (p. ex. accident ischémique transitoire, angine

de poitrine).

- Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
- Carcinome du sein connu ou présumé.
- Carcinome de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée.
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Grossesse établie ou soupçonnée.
- Cardiopathie valvulaire avec complications.
- Ictère stéroïdo-dépendant, ictère cholostatique ou antécédents d'ictère gravidique.
- Migraines avec aura focale ou antécédents de la même pathologie.
- Épisode actuel ou antécédents de pancréatite si associée à une hypertriglycéridémie grave.
- Présence de facteurs de risque graves ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle tels que :
    - valeurs persistantes de tension artérielle systolique ≥ 160 mm Hg ou de tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg
    - prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation Leiden du facteur V avec résistance à la protéine C activée (PCA), un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. due aux mutations MTHFR C677T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine, ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticardiolipine, anticoagulant lupique)
    - dyslipoprotéinémie grave
    - femme âgée de plus de 35 ans qui fume
    - diabète sucré avec atteinte vasculaire
    - chirurgie majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire
    - immobilisation prolongée
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des contraceptifs oraux combinés, y compris TRI-CYCLEN® (voir ci-dessous la section **Cardiovasculaire**).

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les IST, il serait judicieux d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que les contraceptifs.

Généralités

Interrompre la médication dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

A. **Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, affection vasculaire cérébrale, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.

B. **Les états qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire (**p. ex., immobilisation après un accident ou alitement pendant une longue maladie). D'autres méthodes non hormonales de contraception doivent être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Considérations péri-opératoires**.

C. **Troubles visuels, partiels ou complets.**

D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**

E. **Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation des migraines.**

F. **Augmentation des crises d'épilepsie.**

Les renseignements suivants proviennent d'études sur les contraceptifs oraux combinés (COC).

Bien que le risque de morbidités graves et de mortalité soit réduit chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents, l'utilisation de COC est associée à des risques accrus de plusieurs affections graves : infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et affection de la vésicule biliaire. Ce risque de morbidités et de mortalité augmente de manière significative s'il est associé à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. D'autres exemples d'affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables concernant le système circulatoire comprennent : lupus érythémateux

disséminé[1], syndrome hémolytique et urémique[2-4], maladie intestinale inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)[5], drépanocytose[6], cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire[7,8].

L'apparition ou l'aggravation des affections présentées ci-dessous ont été signalées durant la grossesse ou lors de la prise de COC, bien qu'un lien direct n'ait pas été clairement établi avec la prise de COC. Ces affections sont : porphyrie[9], lupus érythémateux disséminé[10], syndrome hémolytique et urémique[11], chorée de Sydenham[12,13], herpes gestationis[14,15] et perte auditive liée à l'otospongiose[16].

Dans cette section, les renseignements proviennent principalement d'études conduites chez des femmes qui utilisaient des COC à plus forte teneur en œstrogènes et en progestatifs que ceux couramment utilisés aujourd'hui. L'effet de l'utilisation à long terme de COC moins dosés en œstrogènes comme en progestatifs et administrés oralement reste à déterminer.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Pour le cancer du sein, l'âge et des antécédents familiaux marqués constituent les facteurs de risque les plus importants. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes à risque accru d'être atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Comme l'accroissement du risque potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

On devrait montrer aux femmes qui utilisent des contraceptifs oraux la façon de pratiquer l'auto-examen des seins. Elles doivent prévenir leur fournisseur de soins de santé dès qu'elles décèlent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé car, si un cancer du sein apparaît, les médicaments contenant de l'œstrogène peuvent provoquer une progression rapide du cancer.

Cancer du col

Pour le cancer du col de l'utérus, le facteur de risque le plus important est une infection persistante à papillomavirus humain (PVH). Des études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation à long terme des COC peut apporter une contribution supplémentaire à ce risque accru mais une controverse persiste quant à savoir dans quelle mesure cette constatation serait attribuable à des facteurs confusionnels, tels que le dépistage cervical ou les comportements sexuels, dont l'utilisation de contraceptifs de barrière.

Carcinome hépatocellulaire

Il peut exister un lien entre les contraceptifs oraux et le carcinome hépatocellulaire. Le risque semble augmenter avec la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Toutefois, le risque imputable (l'incidence excédentaire) de cancers du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible.

Cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave et de mortalité associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des contraceptifs oraux combinés, y compris TRI-CYCLEN®.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment les femmes atteintes de diabète, d'hypertension ou d'anomalies du métabolisme des lipides, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs oraux augmentent ou non ce risque.

Chez les femmes non fumeuses et à faible risque, de n'importe quel âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur le faible risque de maladie cardiovasculaire que l'on pourrait attribuer aux préparations à faible teneur en œstrogène. Par conséquent, on peut leur prescrire des contraceptifs oraux jusqu'à l'âge de la ménopause.

Hypertension
Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale. S'il y a élévation significative persistante de la tension artérielle à quelque moment que ce soit au cours du traitement par contraceptifs oraux, il est nécessaire d'interrompre le traitement et de prescrire une autre méthode de contraception, qu'il s'agisse d'une femme qui avait jusque-là une tension artérielle normale ou d'une femme déjà hypertendue (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Endocrine et métabolique

Diabète
Les contraceptifs oraux actuels à faible teneur en œstrogène n'exercent qu'un effet minimal sur le métabolisme du glucose. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les contraceptifs oraux à condition qu'elles puissent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien contrôlée et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux.

Lipides et autres effets métaboliques
Sous contraceptifs oraux, une petite proportion de femmes présenteront des modifications lipidiques indésirables. Chez les femmes aux dyslipidémies non maîtrisées, un autre type de contraception devrait être utilisé (voir également la section **CONTRE-INDICATIONS**). Les élévations des triglycérides plasmatiques peuvent conduire à une pancréatite et à d'autres complications.

Gastro-intestinal

Bien que cela n'ait pas été formellement établi, des études épidémiologiques publiées suggèrent la possibilité d'une association modeste entre l'utilisation de COC et le développement d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse[17-22].

Génito-urinaire

Saignement vaginal
Les saignements vaginaux irréguliers et persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure une affection sous-jacente.

Fibromes
On doit surveiller de près les femmes ayant des fibromes (léiomyomes). Une augmentation soudaine du volume des fibromes, une douleur ou une sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement par contraceptifs oraux.

Hématologique

Thrombose et thromboembolie veineuses et artérielles
Thrombose et thromboembolie veineuses

Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) varie entre 20 et 40 cas environ pour 100 000 années-femmes, mais cette estimation du risque varie en fonction du progestatif. Ce risque est à comparer à celui de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes chez les non-utilisatrices.

Comparativement à sa non-utilisation, l'utilisation d'un contraceptif oral combiné (COC) quel qu'il soit s'accompagne d'une augmentation du risque de TEV. Le risque supplémentaire de TEV est au plus élevé durant la première année qu'une femme utilise un contraceptif oral combiné. Ce risque accru est moindre que celui de TEV associé à la grossesse, lequel se situe à environ 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas[23].

Si l'on suspecte une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour conseil avant qu'une décision soit prise par rapport à l'utilisation d'un COC quelconque.

Thrombose et thromboembolie artérielles

L'utilisation des COC augmente le risque d'événements thrombotiques artériels et de thromboembolie artérielle (TEA). Les événements signalés incluent l'infarctus du myocarde et des événements cérébrovasculaires (accident vasculaire ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire).

Ce risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels augmente chez les femmes présentant des facteurs de risque sous-jacents. Il faut être prudent lors de la prescription de contraceptifs oraux combinés chez les femmes présentant des facteurs de risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels.

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse ou artérielle ou d'accident vasculaire cérébral
Les autres facteurs de risque global de thromboembolie veineuse ou artérielle comprennent, mais non exclusivement, l'âge, l'obésité grave (index de masse corporelle > 30 kg/m^2), les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV ou d'une TEA chez un parent direct à un âge relativement précoce peut indiquer une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux

systémique. Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse ou artérielle, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour conseil avant qu'une décision soit prise par rapport à l'utilisation d'un COC quelconque. Le risque de TEV/TEA peut augmenter temporairement en raison d'une immobilisation prolongée, d'une chirurgie majeure ou d'un traumatisme. Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre l'administration de COC (au moins 4 semaines à l'avance dans le cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le traitement qu'après 2 semaines de reprise totale des activités. De même, les patientes présentant des varices ou ayant un plâtre à un membre inférieur doivent être étroitement surveillées. Les autres facteurs de risque comprennent tabagisme (un tabagisme important ainsi que l'âge accentuent encore plus ce risque, notamment chez les femmes de plus de 35 ans), dyslipoprotéinémie, hypertension, migraine, cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire.

Les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent une résistance à la protéine C active (APC), une hyperhomocystéinémie, un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique).

Post-partum
Étant donné que le post-partum immédiat est associé à un risque accru de thromboembolie, les contraceptifs oraux ne devraient être instaurés qu'à l'issue des quatre premières semaines suivant l'accouchement, chez les femmes qui choisissent de ne pas allaiter.

Après un avortement/une fausse couche
Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, les contraceptifs hormonaux peuvent être instaurés au jour 21 après l'avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon ce qui vient d'abord (voir **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI, Recommandations spéciales concernant l'administration**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Une altération aiguë ou chronique de la fonction hépatique peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à ce que les marqueurs hépatiques soient revenus à la normale.

Ictère
Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholostatique durant la grossesse, on ne devrait prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande précaution et sous étroite surveillance. Une cholestase liée aux contraceptifs oraux a été documentée chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. Chez les femmes ayant des antécédents de cholestase, cette affection peut se reproduire lors d'une utilisation subséquente de contraceptifs hormonaux.

L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère exige l'interruption de la prise des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si une femme développe un ictère qui s'avère de type cholestatique, elle ne devrait pas recommencer à prendre des contraceptifs oraux. Chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, on observe parfois des modifications de la composition de la bile ainsi qu'une incidence accrue de calculs biliaires.

Affection de la vésicule biliaire
Les patientes prenant des contraceptifs oraux ont un plus grand risque de développer une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie au cours de la première année d'utilisation. Ce risque peut doubler après quatre ou cinq années d'utilisation. Des affections de la vésicule biliaire, y compris la cholécystite et la cholélithiase, ont été signalées avec l'utilisation de contraceptifs oraux.

Nodules hépatiques
On a signalé des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale), surtout après un usage prolongé des contraceptifs oraux. Bien qu'extrêmement rares, ces nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Immunitaire

Œdème de Quincke
Des œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui ont un œdème de Quincke héréditaire[24-27].

Neurologique

Migraine et céphalée
L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et un bilan étiologique. Les femmes présentant des céphalées migraineuses, en particulier celles avec aura, et prenant des contraceptifs oraux peuvent être à risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Ophthalmologique

Troubles oculaires
Les femmes enceintes ou qui prennent des contraceptifs oraux peuvent faire un œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vue et modifier la tolérance à l'égard des lentilles cornéennes, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de problème. En présence de troubles oculaires ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles, on peut conseiller un arrêt temporaire ou permanent du port des lentilles cornéennes.

Lésions oculaires
On a signalé des cas cliniques de thrombose rétinienne associée à l'utilisation de contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux devraient être interrompus en cas de perte de vision partielle ou complète inexpliquée, de survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes. Un diagnostic devrait être immédiatement posé, et des mesures thérapeutiques adéquates entreprises.

Considérations périopératoires

Complications thromboemboliques postchirurgicales

Une augmentation du risque relatif de complications thromboemboliques postopératoires (d'un facteur deux à quatre) a été signalée lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Le risque relatif de

thrombose veineuse chez les femmes qui présentent des états prédisposants est le double de celui des femmes qui ne présentent pas de telles circonstances médicales.

Il faut interrompre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et recourir à une autre méthode de contraception au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée qui présente un risque accru de thromboembolie et pendant une immobilisation prolongée. Après une intervention chirurgicale ou une immobilisation prolongée, il faut attendre la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre le traitement par contraceptifs hormonaux.

Pschiatrique

Troubles de l'émotivité
Les femmes ayant des antécédents de troubles de l'émotivité, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des contraceptifs oraux. Dans les cas de rechute grave, l'essai d'une autre méthode de contraception devrait aider à déterminer s'il existe une relation de cause à effet. Les femmes atteintes de syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'amélioration des symptômes à l'aggravation de l'affection.

Fonction sexuelle/reproduction

Aménorrhée
En cas d'aménorrhée, la possibilité d'une grossesse doit être exclue.

Chez certaines femmes, le saignement de retrait peut ne pas survenir dans l'intervalle sans pilule. Si le COC a été pris selon les instructions, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris selon les instructions avant la première absence de saignement de retrait, ou si deux saignements de retrait ne surviennent pas, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de poursuivre la prise du COC.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après que le traitement aux œstro-progestatifs a pris fin.

L'aménorrhée qui persiste pendant 6 mois ou plus après l'interruption du traitement, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, justifie une évaluation approfondie de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

Retour à la fécondité
Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la femme devrait attendre au moins jusqu'à une première menstruation normale avant d'envisager une grossesse pour permettre de déterminer la date de conception. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

Réduction d'efficacité
L'efficacité des COC peut diminuer en cas de pilules oubliées, de troubles gastro-intestinaux ou de medicaments concomitants (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Peau

Un chloasma peut parfois survenir, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devraient éviter l'exposition au soleil et aux

rayons ultraviolets quand elles prennent des COC. Bien souvent, le chloasma n'est pas complètement réversible.

Populations particulières

Femmes enceintes
La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Si une grossesse survient pendant la prise de TRI-CYCLEN®, il faut interrompre la prise de pilule. Toutefois, en cas de conception accidentelle au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral auront un effet sur le développement de l'enfant.

Allaitement
Les contraceptifs stéroïdiens et leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel. En outre, les contraceptifs hormonaux combinés pris pendant la période post-partum peuvent interférer avec la lactation en réduisant la quantité et la qualité du lait maternel. Lorsque c'est possible, on doit aviser les mères qui allaitent de ne pas utiliser TRI-CYCLEN® ou tout autre contraceptif hormonal combiné et d'avoir recours à d'autres modes de contraception jusqu'au sevrage complet du nourrisson.

Pédiatrie (< 16 ans)
L'innocuité et l'efficacité de TRI-CYCLEN® ont été établies chez la femme en âge de procréer. Il n'est pas indiqué d'utiliser ce produit avant l'apparition des menstruations.

Gériatrie (> 65 ans)
L'utilisation de TRI-CYCLEN® n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

Surveillance et tests de laboratoire

Examen clinique et suivi
Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen clinique complets, y compris une lecture de la tension artérielle. Les seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par an, ou plus fréquemment si indiqué. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et tests effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations de l'Atelier canadien sur le dépistage du cancer du col utérin. Selon ces recommandations, les femmes chez qui deux frottis de Papanicolaou consécutifs donnent des résultats négatifs pourraient subir cette épreuve tous les trois ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

Prélèvements de tissus
Lorsqu'on demande à un anatomo-pathologiste d'examiner un frottis vaginal ou un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale, on doit l'informer du fait que le prélèvement provient d'une femme qui prend des contraceptifs oraux.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'utilisation des contraceptifs oraux a été liée à une augmentation du risque des effets indésirables graves suivants :

Thrombophlébite et thrombose veineuse avec ou sans embolie
Thromboembolie artérielle
Embolie pulmonaire
Thrombose mésentérique
Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne)
Infarctus du myocarde
Thrombose cérébrale
Hémorragie cérébrale
Hypertension artérielle
Tumeurs bénignes du foie
Affections de la vésicule biliaire

Les effets indésirables ci-dessous ont également été signalés chez les femmes prenant des contraceptifs oraux. Les nausées et les vomissements, effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 pour cent ou moins des femmes au cours du premier cycle. En règle générale, d'autres effets indésirables surviennent moins fréquemment ou seulement à l'occasion, et sont les suivants :

Appareil cardiovasculaire :	Œdème
	Légère hausse de la tension artérielle
Génital :	Saignements intermenstruels
	Microrragies
	Modification du flux menstruel
	Dysménorrhée
	Aménorrhée pendant et après le traitement
	Candidose vaginale
	Syndrome rappelant le syndrome prémenstruel
	Stérilité temporaire après la cessation du traitement
	Vaginite
	Hyperplasie endocervicale
	Augmentation de l'érosion et des sécrétions du col de l'utérus
Néoplasmes :	Tumeur hépatique maligne
	Cancer du col de l'utérus
	Augmentation de la taille des léiomyomes utérins
	Cancer du sein
Sein :	Douleur, sensibilité, grossissement et sécrétion
	Diminution possible de la lactation si les COC sont instaurés immédiatement après l'accouchement
Peau et tissus sous-cutanés :	Chloasma ou mélasmes pouvant être persistants
	Éruption cutanée (allergique)
	Hirsutisme
	Perte de cheveux
	Érythème polymorphe
	Érythème noueux

	Phénomène de Raynaud
	Éruption hémorragique
	Porphyrie
	Acné
	Séborrhée
	Pemphigoïde (herpes gestationis)
	Urticaire
	Œdème de Quincke
SNC :	Migraine
	Dépression
	Céphalées
	Nervosité
	Étourdissements
	Modifications de la libido
	Chorée
Métabolique :	Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone
	Modifications pondérales (perte ou gain)
	Modifications de l'appétit
Gastro-intestinal :	Symptômes gastro-intestinaux (comme des crampes abdominales ou des ballonnements)
	Colite
	Pancréatite
Hépatobiliaire :	Ictère cholostatique
	Syndrome de Budd-Chiari
Oculaire :	Intolérance aux verres de contact
	Modification de la courbure cornéenne (accentuation)
	Cataractes
	Névrite optique
	Thrombose rétinienne
Urinaire :	Insuffisance rénale
	Syndrome hémolytique et urémique
	Syndrome rappelant la cystite
Autres :	Rhinite
	Troubles auditifs

<u>Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques</u>

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

L'innocuité de TRI-CYCLEN® a été évaluée chez 4 826 femmes saines en âge de procréer ayant reçu au moins une dose de TRI-CYCLEN® comme méthode contraceptive dans le cadre de 6 essais cliniques, dont 2 étaient randomisés et activement contrôlés et 4 étaient ouverts et non contrôlés. Dans 3 essais, les participantes ont été observées pendant une période pouvant atteindre 24 cycles, tandis que dans 2 autres, elles ont été observées pendant une période pouvant atteindre 12 cycles, et dans un autre

essai, elles ont été observées pendant une période pouvant atteindre 6 cycles. Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent, soit par plus de 5,0 % des participantes, comprenaient les céphalées, les douleurs aux seins et les infections vaginales. Les effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des patientes traitées par TRI-CYCLEN® dans le cadre de ces essais sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1,0 % des femmes traitées par TRI-CYCLEN® dans le cadre de 6 essais cliniques sur ce produit

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	**TRI-CYCLEN®** **%** **(n = 4 826)**
Infections et infestations	
Infection vaginale	7,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rétention liquidienne	1,4
Troubles psychiatriques	
Modifications de l'humeur	2,1
Nervosité	1,8
Dépression	1,7
Troubles du système nerveux	
Céphalées	31,7
Migraines	1,9
Troubles gastro-intestinaux	
Douleurs abdominales	3,1
Douleurs gastro-intestinales	2,5
Flatulence	1,5
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Urticaires	1,4
Troubles des organes de reproduction et du sein	
Douleurs aux seins	7,4
Écoulement génital	3,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Œdème	1,0
Analyses	
Gain pondéral	2,3

D'autres effets indésirables du médicament signalés par moins de 1,0 % des femmes traitées par TRI-CYCLEN® (n = 4 826) dans le cadre des essais cliniques décrits ci-dessus sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1,0 % des femmes traitées par TRI-CYCLEN® dans le cadre de 6 essais cliniques sur ce produit

Classe de systèmes-organes Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, fluctuations pondérales, troubles de l'appétit
Troubles psychiatriques
Trouble de la libido
Troubles vasculaires
Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Alopécie, éruption cutanée commune, décoloration de la peau, érythème
Troubles des organes de reproduction et du sein
Grossissement des seins, écoulement des seins, irrégularité menstruelle, troubles menstruels
Analyses
Perte de poids

Dans le cadre des essais précités sur TRI-CYCLEN®, les détails sur des effets indésirables particuliers liés au médicament, notamment nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux (signalés sous la forme de nausées ou de vomissements), dysménorrhée, métrorragie, saignement de retrait anormal, aménorrhée et syndrome prémenstruel, ont été sollicités ou déterminés à chaque cycle d'après des données sur les caractéristiques des cycles ou des saignements, au moyen par exemple de calendriers menstruels ou de journaux de patientes. Ces effets indésirables ne sont pas présentés dans les tableaux 1 et 2, étant donné que l'incidence de chacun d'entre eux a été signalée pour chaque cycle de traitement et qu'aucune incidence globale par femme n'a été rapportée pour l'ensemble de l'essai. En général, les événements sollicités sont associés à des taux de déclaration plus élevés que ceux ayant été signalés de façon spontanée par les participantes.

Le tableau 3 présente les effets indésirables liés au médicament signalés par cycle par au moins 1 % des femmes traitées par TRI-CYCLEN®, au cours du cycle 1. À l'exception du syndrome prémenstruel et de la dysménorrhée, l'incidence de ces effets indésirables a été plus élevée au cycle 1 et a diminué par la suite au cours des cycles de traitement suivants. L'incidence du syndrome prémenstruel est demeurée relativement stable dans le temps. L'incidence de la dysménorrhée est demeurée relativement stable avec une légère diminution dans le temps (selon les données sur l'incidence recueillies au cours des cycles 1,3, 6, 12, et 24).

Tableau 3 : Effets indésirables du médicament signalés par au moins 1 % des femmes traitées par TRI-CYCLEN® au cours du cycle 1 dans le cadre de 6 essais cliniques (sauf disposition contraire) sur ce produit

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	**Total des femmes[1] (n)**	**Cycle 1 (%)**
Troubles gastro-intestinaux		
Trouble gastro-intestinal[2,3]	1 779	25,9
Nausée[4]	850	19,1
Vomissements[4]	850	5,3
Troubles des organes de reproduction et du sein		
Dysménorrhée[5]	2 675	37,0
Syndrome prémenstruel[5]	2 673	32,0
Métrorragie	2 912	22,7
Saignement vaginal anormal	2 912	14,8
Aménorrhée[4]	2 334	1,1

[1]Nombre de femmes présentant des données pour le cycle 1.
[2]D'après les résultats tirés de 2 essais.
[3]Déclarés comme nausées et vomissements.
[4]D'après les résultats tirés de 3 essais.
[5]D'après les résultats tirés de 5 essais.

Effets indésirables du médicament post-commercialisation

Les effets indésirables du médicament qui ont d'abord été signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation de norgestimate/d'éthinylestradiol (NGM/EE) sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables du médicament signalés de façon spontanée dans le cadre de la surveillance post-commercialisation de NGM/EE

Infections et infestations
Infection des voies urinaires
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)
Cancer du sein, dysplasie cervicale, néoplasme bénin du sein, adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale, fibroadénome du sein, kyste du sein
Troubles du système immunitaire
Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Dyslipidémie
Troubles psychiatriques
Anxiété, insomnie
Troubles du système nerveux
Accident vasculaire cérébral, syncope, convulsion, paresthésie, étourdissements
Affections oculaires
Thrombose vasculaire rétinienne, déficience visuelle, sécheresse oculaire, intolérance aux lentilles cornéennes
Affections de l'oreille et du labyrinthe
Vertige
Troubles cardiaques
Infarctus du myocarde, tachycardie, palpitations
Troubles vasculaires
Thromboembolie artérielle, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Embolie pulmonaire, dyspnée
Troubles gastro-intestinaux
Pancréatite, distension abdominale, diarrhée, constipation
Troubles hépatobiliaires
Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Œdème de Quincke, érythème noueux, hirsutisme, sueurs nocturnes, hyperhidrose, réaction de photosensibilité, urticaires, prurit, acné
Troubles musculosquelettiques, osseux et du tissu conjonctif
Spasmes musculaires, douleurs aux extrémités, myalgie, douleur au dos
Troubles des organes de reproduction et du sein
Kyste ovarien, diminution de la lactation, sécheresse vulvo-vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Douleur à la poitrine, asthénie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réaction prévue pour chacun des médicaments (voir tableaux 5 et 6). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible dose.

Il est important de vérifier tous les médicaments, d'ordonnance ou en vente libre, y compris les préparations ou remèdes à base de plantes, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

On conseille aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques des médicaments utilisés en concomitance pour en savoir plus sur les interactions avec les contraceptifs hormonaux ou la possibilité de modifications enzymatiques et le besoin possible d'ajuster la dose.

Consulter *Contraceptifs oraux, rapport 1994* (chapitre 8), préparé par Santé Canada, pour d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux.

Interactions médicament-médicament

Tableau 5 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.
Anticonvulsivants	Carbamazépine Acétate d'eslicarbazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rufinamide Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation enterohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation enterohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholostatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Hypo-cholestérolémiants	Cholestyramine	Peut accélérer l'élimination et altérer l'efficacité.	
	Clofibrate	Diminution de taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol; ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Mécanisme non confirmé; pourrait être causé par un effet sur les transporteurs gastro-intestinaux qui entraînerait une diminution de l'ASC de l'éthinylestradiol.	La coadministration de télapravir ou de bocéprévir a entraîné une diminution de l'exposition à l'éthinylestradiol.Utiliser des méthodes additionnelles de contraception non hormonale en cas de coadministration.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Nelfinavir Ritonavir Inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Autres médicaments	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Vitamine E Modafinil	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Envisager de passer à une méthode contraceptive non hormonale ou ajouter une méthode de barrière à la contraception orale.
	Colésévélam	On a observé qu'un séquestrant des acides biliaires utilisé en concomitance avec un contraceptif hormonal oral combiné, réduisait de manière significative l'ASC de l'éthinylestradiol.	Prendre le contraceptif 4 heures avant la prise du colésévélam.
	(fos)aprépitant	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser une autre méthode.

Antibiotiques : On a signalé des cas de grossesse lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux en même temps que des antibiotiques, mais des études cliniques sur la pharmacocinétique n'ont pas montré d'effets concordants exercés par les antibiotiques sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques

Tableau 6 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Alpha-2-adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Efficacité diminuée par les contraceptifs oraux qui augmentent les facteurs de coagulation. Chez certaines patientes, toutefois, l'effet peut être potentialisé.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Une rétention hydro-sodée peut augmenter les risques de crises convulsives.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des taux de lamotrigine considérablement réduits (en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine) peuvent provoquer des accès de crises convulsives.	Modifier la dose du médicament au besoin.
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiants oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des œstroprogestatifs à faible dose ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Hypotenseurs	Guanéthidine et méthyldopa	Les œstrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	II sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	Acide salicylique	Réduction possible des taux plasmatiques (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices à court terme de contraceptifs oraux.	Chez les patientes recevant un traitement à long terme par l'AAS, une augmention de la dose peut s'avérer nécessaire.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut se produire parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. La cessation des contraceptifs oraux peut mener à une activité excessive du médicament.
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération du métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes	Prednisone Prednisolone	Augmentation importante des taux sériques.	II pourra être nécessaire de diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir une augmentation de la concentration des taux de cyclosporine et une hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	Il pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Mépéridine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépéridine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Morphine		Diminution des taux de morphine (en raison de l'induction de la	Utiliser avec prudence.

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
		glucuronidation).	
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Oméprazole	Augmentation possible des taux plasmatiques d'oméprazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
	Témazépam	Diminution du taux plasmatique de témazépam (due à l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B_{12}		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisaient le taux sérique de vitamine B_{12}.	II pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Autre	Sélégiline	Augmentation possible des taux plasmatiques de sélégiline (en raison de l'inhibition du CYP).	Éviter l'emploi concomitant de ce médicament.
	Tizanidine	Augmentation possible des taux plasmatiques de tizanidine (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.
	Voriconazole	Augmentation possible des taux plasmatiques de voriconazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.

On a étudié la coadministration de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et de plusieurs inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine) avec des contraceptifs hormonaux oraux combinés. Or des changements importants (augmentations et diminutions) de l'ASC moyenne de l'œstrogène et du progestatif, ainsi qu'un risque de modification du métabolisme hépatique, ont été notés dans certains cas. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux peuvent être compromises. Les professionnels de la santé devraient consulter la monographie de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses de ces produits.

Augmentation des taux hormonaux plasmatiques liée à la coadministration d'autres médicaments :

Certains médicaments et le jus de pamplemousse peuvent faire augmenter les taux plasmatiques d'éthinylestradiol s'ils sont administrés en concomitance. Parmi ceux-ci, on compte :

- l'acétaminophène
- l'acide ascorbique
- les inhibiteurs du CYP3A4 (dont l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, le fluconazole et le jus de pamplemousse)
- certains inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. atazanavir et indinavir)
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (dont l'atorvastatine et la rosuvastatine)
- certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. l'étravirine).

Interactions médicament-plante médicinale

Les produits à base de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire l'activité des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et du transporteur de la glycoprotéine P, et réduire ainsi l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens. Cela peut aussi avoir pour conséquence des saignements intermenstruels.

Épreuves de laboratoire

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la personne prend des contraceptifs oraux. Les épreuves de laboratoire suivantes sont modifiées :

A. Fonction hépatique

Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)	Augmentation modérée
AST (SGOT) et GGT	Augmentation minime
Phosphatase alcaline	Augmentation variable
Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement dans les états favorables ou associés à l'hyperbilirubinémie

B. Coagulation

Facteurs II, VII**,** IX, X, XII et XIII	Augmentation
Facteur VIII	Légère augmentation
Agrégation et adhérence des plaquettes	Légère augmentation en présence des agents agrégants courants
Fibrinogène	Augmentation
Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Augmentation

C. Fonction thyroïdienne

Iode protéique (PBI)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T_4)	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Fixation de la T_3 sur résine	Diminution
Concentration de T4 libre	Aucun changement

D. Exploration fonctionnelle cortico-surrénalienne

Cortisol plasmatique	Augmentation

E. Divers

Folate sérique	Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée	Diminution possible
Réponse insulinémique au glucose	Augmentation légère à modérée
Réponse du peptide C	Augmentation légère à modérée

Lipoprotéines
De petites modifications dont la portée clinique n'a pas été démontrée peuvent survenir dans les fractions lipoprotéiniques du cholestérol.

Gonadotrophines
L'utilisation de contraceptifs oraux inhibe les taux de LH et de FSH. Attendre au moins 2 semaines après l'arrêt des contraceptifs pour les mesurer.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Outre la contraception, on a signalé plusieurs avantages associés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.

2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.

3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.

4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.

5. L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes. Les comprimés TRI-CYCLEN® sont également utilisés dans le traitement de l'acné modérée chez les femmes qui sont en mesure de prendre des contraceptifs oraux.

6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence de la maladie inflammatoire pelvienne aiguë et ainsi le risque de grossesse ectopique.

7. Les contraceptifs oraux ont un potentiel d'effets bénéfiques sur l'endométriose.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

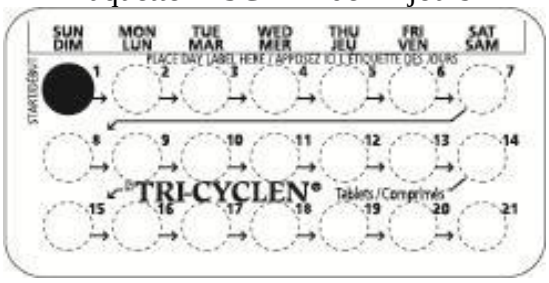
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTES SUR LA FAÇON DE PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. **LISEZ CES INSTRUCTIONS**
   - avant de commencer à prendre la pilule;
   - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

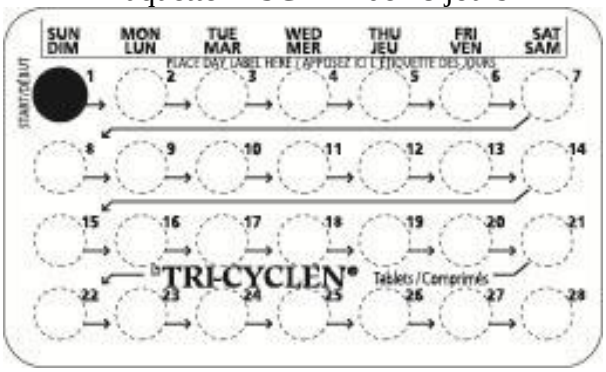
2. **REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES** pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules :
   - Distributeur de 21 pilules **:** 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucune pilule à prendre pendant une semaine ou
   - Distributeur de 28 pilules **:** 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

   VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la notice du distributeur pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.

4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**

5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.

6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES,** même si vous prenez plus tard les pilules manquantes. Vous pouvez également avoir la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.

7. **Sl VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE**

SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :

- lorsque vous commencez un distributeur en retard;
- lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.

8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
   - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules;
   - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**

9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.

10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES
LISEZ CES INSTRUCTIONS :

- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules. Ce dernier peut contenir 21 pilules (régime de 21 jours) ou 28 pilules (régime de 28 jours).

MODE D'EMPLOI DES DISTRIBUTEURS DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS

1. **LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Vous pouvez commencer à prendre les pilules n'importe quel jour de votre cycle, jusqu'au sixième. Établissez avec votre médecin le jour où vous commencerez à prendre la pilule. Vous commencerez toujours à prendre votre pilule ce jour-là de la semaine. Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

2. **SI VOUS UTILISEZ :**
   Un distributeur de 21 JOURS :
   Avec ce type de contraceptif, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

   Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours. **ENSUITE, NE**

PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS. Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée au cours des sept jours où vous ne prenez pas la pilule. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

<u>Un distributeur de 28 JOURS</u> :
Avec ce type de contraceptif, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n'en contiennent pas.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le lendemain **EN PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS**. Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

MODE D'EMPLOI DE LA PLAQUETTE DISCRET DE 21 JOURS <u>ET</u> DE 28 JOURS

SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

1. **<u>Début jour 1</u> :** Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu à cette fin.

   OU

   <u>Début jour 5</u> : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, <u>y compris</u> la première journée de votre menstruation.) Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** à l'endroit prévu à cette fin.

   OU

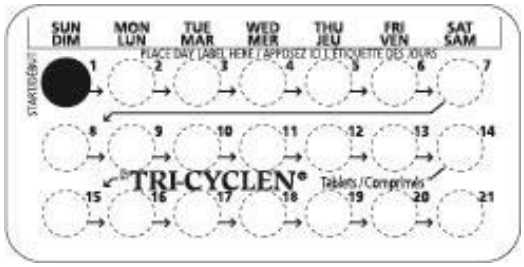
   <u>Début le dimanche</u> : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche **<u>qui suit</u>** le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules **<u>ce jour-là</u>**).

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette DISCRET vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.

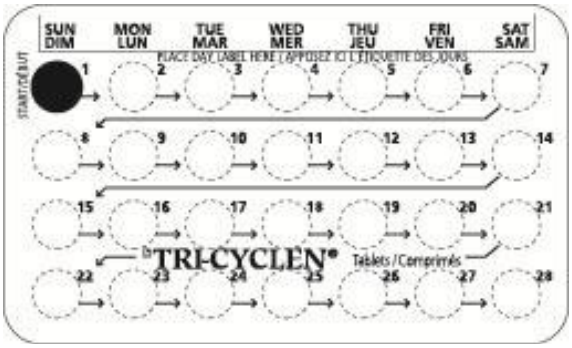
3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot **DÉBUT**). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette DISCRET.

4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule de la même rangée, toujours en avançant de gauche à droite (→). Chaque rangée commence le même jour de la semaine.

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**
   - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le fait d'aller au lit.

- Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
- Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.

2. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR**
   - **21 PILULES**
     ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez votre menstruation durant cette semaine-là.
   - **28 PILULES**
     Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES

Le tableau suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule selon le type de distributeur de pilules que vous utilisez.

DÉBUT UN DIMANCHE **OMISSION D'UNE PILULE**	DÉBUT UN AUTRE JOUR **OMISSION D'UNE PILULE**
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE	**OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE**
Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. **Troisième semaine** 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission.	**Deux premières semaines** 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. **Troisième semaine** 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours qui suivent l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE**.	**SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	**OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS**
N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**	**N'importe quand au cours du cycle** 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

NOTE : DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS - S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis, continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules;
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN, OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Recommandations spéciales concernant l'administration

Utilisation après une naissance

Étant donné le risque accru de thromboembolisme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**), la prise de TRI-CYCLEN® par les femmes qui choisissent de ne pas allaiter ne doit

débuter que quatre semaines après l'accouchement. La possibilité d'une ovulation et d'une conception avant l'instauration du traitement doit également être considérée.

Utilisation après un avortement ou une fausse couche
Après un avortement ou une fausse couche survenant avant 20 semaines de gestation, la prise de TRI-CYCLEN® peut débuter immédiatement. Une méthode supplémentaire de contraception n'est pas nécessaire. Pour information, l'ovulation peut survenir dans les 10 jours qui suivent un avortement ou une fausse couche.

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, TRI-CYCLEN® peut être instauré au jour 21 après l'avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon ce qui vient d'abord. Nous ne connaissons pas l'incidence d'une ovulation au jour 21 après l'avortement (à 20 semaines de gestation). Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée parallèlement au cours des 7 premiers jours du cycle.

SURDOSAGE

En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, le médecin doit surveiller le patient de près, quoiqu'en général aucun traitement ne soit nécessaire[28]. Au besoin, pratiquer un lavage gastrique. Un surdosage peut entraîner des nausées accompagnées de vomissements et un saignement de retrait peut survenir chez les femmes. Il n'y a pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Contraception orale

Le principal mécanisme d'action des comprimés TRI-CYCLEN® est l'inhibition de l'ovulation. De plus, d'autres effets de son administration (p. ex. une modification de l'endomètre et l'épaississement de la glaire cervicale) semblent entraver l'implantation de l'œuf et la conception.

Des études évaluant l'effet de l'association sur les caractéristiques de la glaire cervicale, les taux d'hormones ainsi que sur l'endomètre ont donné des résultats concordant avec le mécanisme d'action connu de cette association (soit la suppression de l'ovulation).

Acné

L'acné est une maladie de la peau liée au taux d'androgènes et présentant une étiologie plurifactorielle. L'augmentation du taux sérique de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (PPSS), qui est le vecteur principal de la testostérone chez la femme, est l'indicateur d'un effet antiandrogène potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux. Il a été démontré que l'usage combiné de l'éthinylestradiol et du norgestimate augmente le taux sérique de PPSS tout en diminuant le taux de testostérone chez les femmes en bonne santé. La combinaison d'éthinylestradiol et de norgestimate que contient TRI-CYCLEN® peut être associée à une diminution de l'intensité de l'acné faciale chez les femmes en

bonne santé qui présentent ce problème.

Pharmacodynamie
Dans toutes les études, on a constaté que le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol élevait les concentrations des HDL. L'association norgestimate-éthinylestradiol a présenté une androgénie minimale. Les concentrations de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont été augmentées, et la testostérone n'a pas été facilement déplacée de ses récepteurs par le norgestimate.

Pharmacocinétique
Des recherches sur le norgestimate seul et sur les comprimés associant le norgestimate à l'éthinylestradiol ont été menées afin d'étudier la pharmacocinétique du médicament dans ses formes administrées par voie orale.

Absorption
On a montré que le norgestimate et l'éthinylestradiol contenus dans les comprimés TRI-CYCLEN® administrés par voie orale sont absorbés rapidement. La concentration plasmatique maximale (C_{max}), l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps (ASC), le temps mis à atteindre la concentration maximale (T_{max}) et la demi-vie ($t_{1/2}$) du norgestimate et de l'éthinylestradiol ont été les suivants :

		Comprimés bleus de 0,250 mg de norgestimate x 2	Comprimés bleu pâle de 0,215 mg de norgestimate x 2	Comprimés blancs de 0,180 mg de norgestimate x 2
C_{max} ± ÉT	- Norgestimate	278 ± 140 pg/ml	529 ± 220 pg/ml	778 ± 420 pg/ml
	- Éthinylestradiol	119 ± 50 pg/ml	113 ± 39 pg/ml	117 ± 56 pg/ml
T_{max}	- Norgestimate	1,1 h	1,2 h	1,1 h
	- Éthinylestradiol	1,8 h	1,8 h	1,9 h
ASC ± ÉT	- Norgestimate	1 064 ± 425 h•pg/ml	1 649 ± 604 h•pg/ml	2 264 ± 962 h•pg/ml
	- Éthinylestradiol	984 ± 476 h•pg/ml	873 ± 489 h•pg/ml	815 ± 450 h•pg/ml
$t_{1/2}$	- Norgestimate	6,5 h	7,6 h	5,3 h
	- Éthinylestradiol	7,3 h	4,3 h	5,5 h

Distribution
On a montré pour le norgestimate, comme pour l'éthinylestradiol, un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques (à 99 %, tel que déterminé *in vitro* pour le norgestimate); ce résultat est en harmonie avec les rapports d'études sur les autres agents progestatifs.

Élimination
On a montré que l'élimination du norgestimate n'est pas affectée par l'éthinylestradiol. Tandis qu'une certaine excrétion biliaire et une circulation enterohépatique s'observent avec le norgestimate (semblables à celles observées avec les autres stéroïdes contraceptifs)[29,30], l'élimination est principalement rénale[29-31].

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie
L'innocuité et l'efficacité de TRI-CYCLEN® ont été établies chez la femme en âge de procréer. Il n'est pas indiqué d'utiliser ce produit avant l'apparition des menstruations.

Gériatrie
L'utilisation de TRI-CYCLEN® n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

Insuffisance hépatique
Les effets de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de TRI-CYCLEN® n'ont pas été étudiés. Cependant, il est possible que les hormones stéroïdiennes soit mal métabolisées chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de TRI-CYCLEN® n'ont pas été étudiés.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C. Laisser le contenu dans son emballage protecteur jusqu'à son utilisation. Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés TRI-CYCLEN® sont présentés dans :

Un distributeur de comprimés en plaquette DISCRET de 21 jours qui contient :
- 7 comprimés BLANCS contenant 0,180 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEU PÂLE contenant 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEUS contenant 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Un distributeur de comprimés en plaquette DISCRET de 28 jours qui contient :
- 7 comprimés BLANCS contenant 0,180 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEU PÂLE contenant 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés BLEUS contenant 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés VERTS contenant des ingrédients inertes

Chaque comprimé blanc TRI-CYCLEN® contient 0,180 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé blanc contient également du lactose, du stéarate de magnésium et de l'amidon.

Chaque comprimé bleu pâle TRI-CYCLEN® contient 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé bleu pâle contient également de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, du lactose, du stéarate de magnésium et de l'amidon.

Chaque comprimé bleu TRI-CYCLEN® contient 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Chaque comprimé bleu contient également de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, du lactose, du stéarate de magnésium et de l'amidon.

Chaque comprimé vert contient des ingrédients inertes, à savoir de la laque d'aluminium au D&C jaune n° 10, de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, du lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et de l'amidon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

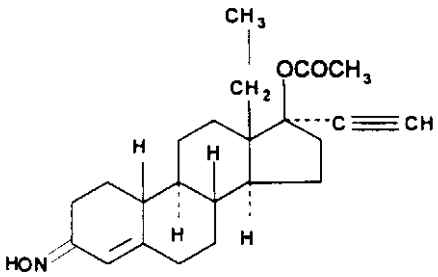
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

(i) SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Norgestimate :

Nom chimique : 18,19-dinor-17-prégn-4-en-20-yn-3-one,17-(acétyloxy)-13-éthyl-,oxime,(17α)-(+)-

Formule développée :



Poids moléculaire : 369,51 Formule moléculaire : $C_{23}H_{31}NO_3$

Description :

Le norgestimate est une poudre granulaire fine, blanche à blanc cassé. Sa fusion et sa décomposition commencent à 221 °C.

Solubilité :

Solvant	Solubilité	Critère USP
Eau distillée	0,076 µg/ml	Insoluble
Méthanol	20,9 mg/ml	Peu soluble
Éthanol	18,0 mg/ml	Peu soluble
Octanol	10,5 mg/ml	Peu soluble
Acétonitrile	10,6 mg/ml	Peu soluble
Chlorure de méthylène	> 80 mg/ml	Franchement à fortement soluble
Heptane	29,9 µg/ml	Insoluble
Huile de sésame	1,4 mg/ml	Légèrement soluble

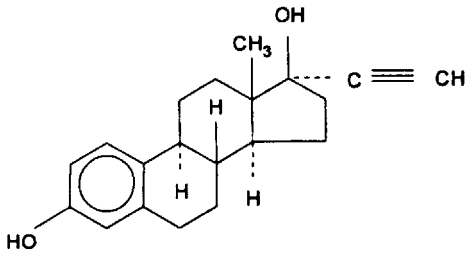
Le norgestimate a un coefficient de partage de Log P = 5,28 (octanol/eau). On n'a pas déterminé ses valeurs de pKa en raison de sa faible solubilité dans l'eau.

Le norgestimate est un mélange actif sur le plan optique d'isomères « syn » et « anti » ayant une rotation spécifique de + 40° à + 46° (1 % dans le chloroforme à 25 °C pour la bande D du sodium).

Éthinylestradiol :

Nom chimique : 19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol.

Formule développée :



Poids moléculaire : 296,41 Formule moléculaire : $C_{20}H_{24}O_2$

Description :

L'éthinylestradiol est une poudre cristalline, inodore, blanche à blanc crème dont le point de fusion se situe entre 183 et 184 °C. Il est insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes d'alcalis fixés.

ESSAIS CLINIQUES

EFFICACITÉ CLINIQUE DES COMPRIMÉS TRI-CYCLEN®

Contraception

Dans quatre essais importants portant sur les comprimés TRI-CYCLEN®, 4 756 sujets ont complété 45 244 cycles; on a signalé au total 42 cas de grossesse. Cela représente un taux d'efficacité d'emploi global (efficacité pour l'utilisatrice type) de 1,11 grossesse par 100 années-femmes. Ce taux tient compte des patientes qui n'ont pas pris le contraceptif oral correctement. Pour les différentes études, l'indice de Pearl allait de 0,63 à 1,36.

Acné

Deux essais cliniques multicentriques à double insu et contrôlés par placebo ont démontré que les comprimés TRI-CYCLEN® permettent d'améliorer de manière statistiquement significative tous les indices primaires d'efficacité : nombre de lésions inflammatoires, nombre total de lésions et évaluation globale des investigateurs (Tableau 7). Pour ce qui a trait aux indices secondaires d'efficacité, les comprimés TRI-CYCLEN® ont également démontré une amélioration statistiquement significative de l'auto-évaluation des sujets à l'issue de leur traitement. Le profil des réactions indésirables liées à l'utilisation des comprimés TRI-CYCLEN® au cours de ces deux essais cliniques contrôlés concordent avec les résultats obtenus lors d'études antérieures portant sur les comprimés TRI-CYCLEN® et les risques connus associés à l'usage des contraceptifs oraux.

Tableau 7 : Indications relatives à l'*Acne Vulgaris*
Résultats combinés de 2 essais multicentriques contrôlés par placebo
Indices primaires d'efficacité : population évaluable pour l'analyse d'efficacité

	ORTHO TRI-CYCLEN®	PLACEBO	
	n = 163	n = 161	
Âge moyen à l'inclusion	27,3 ans	28,0 ans	
Lésions inflammatoires – Pourcentage moyen de diminution	56,6	36,6	*p* = 0,0001
Nombre total de lésions – Pourcentage moyen de diminution	49,6	30,3	*p* = 0,0001
Évaluation globale du traitement par les investigateurs			
- Pourcentage des sujets présentant une amélioration	88,3	64,0	*p* < 0,001
- Pourcentage des sujets ne présentant pas une amélioration	11,7	36,0	

INNOCUITÉ CLINIQUE DES COMPRIMÉS TRI-CYCLEN®

Étude multicentrique, comparative, de phase III menée aux États-Unis

Dans une étude comparative d'envergure menée aux États-Unis, 8,6 % (182 sur 2 115) des femmes prenant les comprimés TRI-CYCLEN® ont abandonné la prise des contraceptifs oraux en raison de manifestations indésirables, tandis que 6,8 % (145 sur 2 132) des femmes recevant le produit contenant du norgestrel ont abandonné à cause de manifestations indésirables. La différence notée entre les groupes n'a pas été significative sur le plan statistique et les manifestations indésirables ont été typiques de celles vécues par les femmes prenant des contraceptifs oraux combinés à faible dose.

Parmi toutes les patientes, 70,50 % (1 491 sur 2 115) recevant les comprimés TRI-CYCLEN® et 67,64 % (1 442 sur 2 132) recevant Triphasil ont signalé au moins un effet secondaire pendant l'étude. Les manifestations indésirables observées le plus fréquemment dans le groupe recevant le norgestimate triphasique ont été les céphalées (29,3 %), les infections des voies respiratoires supérieures (12,2 %), la dysménorrhée (11,6 %) et la nausée (10,87 %). Les fréquences de tels effets dans le groupe recevant le norgestrel ont été respectivement de 29,5 %, 11,9 %, 11,9 % et 10,32 %.

Études multicentriques, non comparatives, de phase III menées aux États-Unis

Dans les résultats combinés de deux études américaines non comparatives, 296 des 1 783 femmes (16,6 %) ont abandonné l'étude pour des raisons médicales associées à l'emploi. Seules 77 (4,3 %) ont suspendu la prise du contraceptif oral à cause de saignements.

On peut se faire une idée du profil de tolérance face aux effets signalés pendant l'administration des comprimés TRI-CYCLEN® en examinant la fréquence des abandons d'études en raison des effets indésirables signalés précédemment.

FRÉQUENCE DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES MENANT À L'ABANDON DE L'ÉTUDE
(ÉTUDES NON COMPARATIVES COMBINÉES, n = 1 783)

Manifestation indésirable	Nombre (pourcentage)
Saignements intermenstruels et tachetures	77 (4,32)
Céphalées	54 (3,03)
Nausées et/ou vomissements	39 (2,19)
Troubles menstruels autres que l'aménorrhée, les saignements intermenstruels ou les tachetures	38 (2,13)
Modifications de l'humeur	28 (1,57)
Gain pondéral	23 (1,29)
Rétention liquidienne	21 (1,18)
Troubles gastro-intestinaux	19 (1,07)
Anomalies des résultats de laboratoire	16 (0,90)
Hypertension	13 (0,73)
Autres troubles gynécologiques ou obstétriques	13 (0,73)
Problèmes cutanés	8 (0,45)
Anomalies de l'œil	8 (0,45)
Aménorrhée*	4 (0,22)
Autres	41 (2,30)

*Aux fins des statistiques, la définition de l'aménorrhée est deux cycles consécutifs sans saignement ni tachetures. Selon cette définition, aucune des femmes prenant TRI-CYCLEN® n'a connu d'aménorrhée.

Tests de laboratoire

On a recueilli un grand nombre de données cliniques provenant de différentes études. Les changements statistiquement significatifs observés dans les analyses de laboratoire ont été non significatifs sur le plan clinique et concordaient aux changements attendus lors de l'emploi de contraceptifs oraux à faible dose.

Les changements du profil lipidique sont intéressants en raison de leur lien avec les maladies cardiovasculaires. Les comprimés TRI-CYCLEN® sont associés à un effet indésirable minimal sur les triglycérides, les LDL et le cholestérol total. Contrairement à la plupart des produits approuvés présentement, les comprimés TRI-CYCLEN® sont associés à une élévation salutaire des concentrations des HDL et du rapport HDL/LDL[36].

Les changements observés dans les analyses de la thyroïde ont été non significatifs sur le plan clinique et concordaient aux changements attendus lors de l'emploi de contraceptifs oraux à faible dose.

Les valeurs moyennes des épreuves de fonction hépatique décroissaient généralement avec la durée de la prise et concordaient avec les résultats obtenus avec d'autres produits à faible dose. Ces valeurs n'ont pas révélé d'effets cliniques défavorables.

Ni les tests de la fonction thyroïdienne, ni ceux de la fonction rénale, ni les analyses hématologiques n'ont révélé de valeurs inhabituelles avec les comprimés TRI-CYCLEN®; la coagulabilité sanguine est restée normale.

Les comprimés TRI-CYCLEN® ont manifesté une androgénie minime. Les concentrations de protéine porteuse des stéroïdes sexuels ont été augmentées, et la testostérone n'a pas été facilement déplacée de ses récepteurs par le norgestimate.

Comme les progestatifs et les œstrogènes peuvent modifier le métabolisme des hydrates de carbone, on a étudié ce domaine. Aucun changement important sur le plan clinique n'a été noté dans les concentrations de glucose sérique ou sanguin de sujets à jeun, pas plus que dans les concentrations

d'insuline sanguine correspondantes chez les femmes recevant les comprimés TRI-CYCLEN®. Les mesures de l'hémoglobine glycosylée ont confirmé ces résultats, démontrant l'absence d'altération du métabolisme des hydrates de carbone.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Contraception orale

Le norgestimate, seul ou en association avec l'éthinylestradiol, est un anovulant efficace[29]. Il est modérément puissant dans les tests progestatifs standard effectués *in vivo* mesurant la prolifération endométriale chez des lapines et il bloque effectivement l'ovulation chez le rat, le hamster et le lapin. Chez le rat, ce blocage est en étroite corrélation avec la suppression de la montée de l'hormone lutéinisante du pro-œstrus, l'activité antiovulatoire du norgestimate étant surmontée par l'hormone de libération de la lutéinostimuline. Le blocage semble, comme avec les autres progestatifs, être le résultat de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le norgestimate est un progestatif actif lorsqu'il est administré par voie orale ou parentérale et il se lie aux récepteurs progestatifs *in vitro*. Comme les autres progestatifs, le norgestimate inhibe l'action de l'œstrogène sans être lui-même œstrogénique. Des études mesurant la stimulation de la croissance ventrale de la prostate chez le rat, l'aptitude à se lier à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels humains *in vitro* et les effets sur les concentrations sériques de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels chez le lapin démontrent que contrairement au lévonorgestrel, le norgestimate n'est pas androgène. Également, il n'inhibe pas l'action de l'androgène chez le rat. On n'a pas signalé d'effets indésirables sur les systèmes endocriniens reproducteur, thyroïdien ou surrénalien des rats ayant reçu du norgestimate par voie orale pendant 7 jours à des doses atteignant 100 fois la dose clinique. Des études menées *in vitro* indiquent que le norgestimate ne modifie pas directement l'action de l'aromatase ovarienne. Le norgestimate ne suscite pas d'activité sur le système nerveux central ni le système nerveux autonome chez le rat et n'entrave pas les réactions à médiation neuro-végétative de l'appareil cardio-vasculaire chez le chien. Des études menées *in vitro* indiquent que le norgestimate n'exerce pas d'activité antimicrobienne contre différents micro-organismes pathogènes. L'éthinylestradiol est un œstrogène puissant qui stimule l'utérus et le vagin. Sa pharmacologie préclinique est bien définie[30,32].

Acné

L'acné est une maladie de la peau liée au taux d'androgènes et présentant une étiologie plurifactorielle. L'augmentation du taux sérique de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (PPSS), qui est le vecteur principal de la testostérone chez la femme, est l'indicateur d'un effet antiandrogène potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux. Il a été démontré que l'usage combiné de l'éthinylestradiol et du norgestimate augmente parfois le taux sérique de PPSS tout en diminuant le taux de testostérone chez les femmes en bonne santé. La combinaison d'éthinylestradiol et de norgestimate que contient TRI-CYCLEN® peut être associée à une diminution de l'intensité de l'acné faciale chez les femmes en bonne santé qui présentent ce problème.

TOXICOLOGIE

Des études portant sur la toxicologie ont évalué le norgestimate administré seul ainsi qu'en association avec l'éthinylestradiol chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe[29]. L'éthinylestradiol a aussi été évalué seul et en association avec des progestatifs stéroïdiens synthétiques chez le rat, le lapin, le chien et le singe[29,33-35]. Les lésions macroscopiques et microscopiques associées à la prise de la substance ont été minimes et correspondent aux modifications pathologiques habituellement observées lors de

l'administration de progestatifs et d'œstrogènes.

Études sur la toxicité aiguë

Souris

Chez les souris HaM/1CR CD-1, on a constaté que la dose létale médiane du norgestimate seul et du norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) administrés par voie orale était supérieure à 5 g/kg de poids corporel. Le norgestimate seul à raison de 5 g/kg n'a pas entraîné de signes évidents de toxicité tandis que l'association a donné lieu à des signes transitoires de modification du comportement et à un cas de mort (une femelle sur 10 femelles et 10 mâles) à la dose de 5 g/kg. L'éthinylestradiol administré seul par voie orale à raison de 5 g/kg a provoqué une période de dépression transitoire et une respiration légèrement pénible (chez les mâles seulement), mais aucun cas de mort. Le médicament a été administré en une dose unique, en suspension dans la carboxyméthylcellulose ou la carboxyméthylcellulose et l'huile de sésame.

Rats

Chez des rats à capuchon Long-Evans, on n'a pas signalé de mort ni de signes d'intoxication à la suite de l'administration par voie orale de doses de norgestimate seul de 5 g/kg ou 6,2 g/kg. Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a pas causé de mort ni de signes patents de toxicité autres qu'une faible baisse du poids corporel en comparaison des animaux témoins. À l'autopsie, la prostate, les vésicules séminales et les testicules étaient plus petits chez les animaux recevant 5 g/kg de l'association d'hormones que chez les animaux témoins. L'éthinylestradiol administré seul par voie orale a eu une dose létale médiane de 5,3 g/kg chez les mâles et de 3,2 g/kg chez les femelles. La substance a été administrée en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

Chiens

Chez les beagles femelles, le norgestimate administré par voie orale à raison de 5 g/kg n'a pas causé de mort ni de signes de toxicité. Également, on n'a pas observé de mort ni de signes de toxicité chez les beagles femelles ayant reçu 5 g/kg d'éthinylestradiol par voie orale. Les médicaments ont été administrés en suspension dans la carboxyméthylcellulose.

Le norgestimate (14,3 mg/kg) en association avec l'éthinylestradiol (2,0 mg/kg) dans l'éthanol administré par injection intraveineuse n'a pas causé de mort, et les seuls signes de toxicité observés ont été ceux associés à l'intoxication aiguë par l'éthanol qui ont été aussi relevés chez les animaux témoins.

Études de toxicité subaiguë

Rats

Chez les rates à capuchon Long-Evans, le norgestimate administré par voie orale à raison de 10,0, 2,5, 1,0, 0,5 et 0 mg/kg/jour pendant 90 jours n'a pas causé de mort; tous les animaux semblaient normaux au 90^{e} jour. Une observation quotidienne n'a pas révélé de signes de toxicité ni d'effets induits par le médicament. Les résultats de l'examen hématologique étaient à l'intérieur des limites normales et les résultats de l'examen des urines n'ont pas donné de signes de toxicité pendant la période du test. L'évaluation biochimique a montré que les éléments du sang étaient normaux au terme de l'étude. Une baisse des concentrations de cholestérol liée à la dose a été observée. Des examens pathologiques macroscopiques et histopathologiques n'ont révélé d'effets toxiques à aucune dose.

Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 10 à 1) administré par voie orale à raison de 11,0, 2,75, 1,10 et 0,55 mg/kg/jour pendant 90 jours n'a pas causé de mort ni de signes de toxicité induite par le médicament. Les résultats des analyses de laboratoire et de l'autopsie ont tous été à l'intérieur des valeurs normales, bien que les animaux traités aient semblé accuser une fréquence

accrue de néphrocalcinose et d'hydronéphrose unilatérale.

Chiens
Des beagles femelles ont reçu des doses de norgestimate administrées par voie orale à raison de 5,0 mg/kg/jour. On n'a pas signalé de mort. Les résultats des tests hématologiques ont été normaux, ainsi que les données biologiques, si ce n'est une légère chute des concentrations de cholestérol observée en début d'étude chez les animaux ayant reçu les doses les plus élevées. Les examens des urines étaient normaux.

Certains groupes traités ont présenté une baisse du poids des organes ou du ratio poids des organes/poids corporel dans le cas de l'utérus et des ovaires, en comparaison des animaux témoins, et les animaux testés ont présenté une suppression de la lutéinisation et/ou de la maturation folliculaire et une hyperplasie glandulokystique de la vésicule biliaire. On a relevé un degré extrêmement faible de toxicité.

Les beagles femelles ont reçu des doses de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol, dans un rapport de 5 à 1, par voie orale à raison de jusqu'à 5,5 mg/kg/jour pendant 90 jours. On n'a pas signalé de mort. Les résultats des tests hématologiques étaient normaux chez les animaux témoins et ceux qui ont reçu de faibles doses (0,28 mg/kg) tandis que le nombre de globules blancs était élevé chez les groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées. Les résultats des données biologiques étaient normaux sauf pour un chien du groupe recevant les doses élevées et pour deux chiens du groupe recevant les doses moyennes qui ont démontré des valeurs d'azote uréique du sang légèrement faibles. Le poids de l'utérus a augmenté et le poids des ovaires a diminué chez les animaux traités en comparaison des animaux témoins. Les animaux traités ont présenté une suppression de la lutéinisation et/ou de la maturation folliculaire et une hyperplasie glandulaire de la vésicule biliaire.

Singes
Les guenons Rhésus recevant du norgestimate par voie orale à des doses de 5,0, 1,50, 0,25 et 0 mg/kg/jour pendant 90 jours n'ont pas présenté de signes de toxicité sur le plan du comportement, du poids corporel, des résultats de l'examen hématologique, de l'examen des urines ou des données biologiques.

L'examen histologique n'a pas révélé de lésions attribuables au médicament. On en est arrivé aux mêmes constatations avec le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol dans un rapport de 10 à 1, administré par voie orale à des doses de 5,5, 1,65, 0,275 et 0 mg/kg/jour pendant 90 jours, à l'exception des animaux recevant les doses élevées. Ces derniers animaux ont présenté une hypertrophie des glandes muqueuses cervicales et une augmentation de la taille et du nombre des alvéoles de la glande mammaire. Des signes d'hyperplasie et de décollement de l'épithélium endométrial ont également été observés. On a observé une stimulation, liée à la dose, de la sécrétion de la glaire cervicale.

Études sur la toxicité à long terme
Rats
Les rates adultes Long-Evans ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à des doses de 3,00, 0,60, 0,15 et 0 mg/kg/jour pendant 24 mois. Les groupes recevant le médicament comptaient 70 animaux, et le groupe ne recevant que l'excipient, 110 animaux.

Cent cinq animaux n'ont pas survécu au régime posologique. Le taux de mortalité le plus élevé a été observé dans le groupe témoin. Chez les rats traités par le médicament, le groupe recevant des doses

moyennes a présenté le taux de mortalité le plus bas, tandis que le groupe recevant la dose la plus faible a présenté les taux les plus élevés.

Le poids corporel moyen de tous les groupes traités a diminué légèrement en comparaison des animaux témoins, tandis que la consommation moyenne de nourriture n'a pas été notablement différente. Dans tous les groupes traités, on a observé une baisse légère à modérée du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine en comparaison des animaux témoins. Les données biologiques ont accusé une baisse significative des concentrations sériques de cholestérol dans tous les groupes traités.

Des modifications sur le plan hépatique ont été relevées dans tous les groupes (y compris les animaux témoins) après deux ans. La gravité et la fréquence de ces modifications ont été plus élevées dans les groupes recevant des doses élevées et moyennes que dans les autres groupes. Ces modifications comprenaient : hypertrophie et hyperplasie nodulaires ou généralisées des hépatocytes, foyers hyperplasiques de nécrose d'homogénéisation des hépatocytes, télangiectasies sinusoïdales et formation d'hématocystes. Les organes reproducteurs ont présenté peu de signes microscopiques de toxicité du médicament, bien que l'hyperplasie de l'endomètre utérin ait augmenté chez les animaux traités. La fréquence des tumeurs mammaires bénignes a été plus grande chez les animaux traités que chez les animaux témoins. Toutefois, la fréquence de ces manifestations n'a été significative sur le plan statistique que dans le groupe recevant les doses les plus élevées. À 50 à 1 000 fois la dose administrée chez la femme, cette association a produit des effets remarquablement semblables à ceux des autres associations œstro-progestatives.

Dans une deuxième étude, des rates Long-Evans ont reçu du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à raison de 0,150, 0,0375 et 0,01875 mg/kg/jour (6,5 à 50 fois la dose administrée chez la femme), du norgestimate seul et de l'éthinylestradiol seul à raison de 0,025 mg/kg/jour (50 fois la dose administrée chez la femme) ou du d-norgestrel à raison de 0,150, 0,075 et 0,0375 mg/kg/jour (50 fois la dose administrée chez la femme) pendant 104 semaines. Chaque groupe traité comptait 50 rates; le groupe témoin recevant l'excipient seulement comptait 100 animaux. Le taux de mortalité global a été de 55,9 %, et on n'a pas observé de différences entre les groupes. Des modifications transitoires mineures ont été observées en ce qui a trait à la consommation de nourriture et au poids corporel en début d'étude. Des examens hématologiques périodiques n'ont pas présenté de déviations par rapport à la normale, sauf en ce qui a trait à une légère baisse de l'hématocrite dans les groupes recevant les doses élevées de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol. Toutes les données biologiques mesurées ont mis en évidence dans tous les groupes des variations importantes associées au vieillissement. Les seules modifications significatives sur le plan statistique ont été une baisse des concentrations de cholestérol dans les groupes recevant des doses élevées d'éthinylestradiol seul et de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol, ainsi qu'une élévation des concentrations de triglycérides dans tous les groupes recevant l'association médicamenteuse. On n'a pas observé de différence significative entre les rats témoins et les rats testés en ce qui a trait aux tumeurs bénignes ou malignes.

Chiens

Des beagles femelles adultes ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol à des doses de 0,60 mg/kg/jour (16 chiens) et de 0,15, 0,06 et 0 (excipient seulement) mg/kg/jour (20 animaux par groupe) pendant deux ans. Ces posologies correspondent à 20 à 200 fois la dose administrée chez la femme.

On n'a pas signalé de mort. Tous les animaux étaient en bonne santé au terme de l'étude, et on n'a pas observé de modifications du comportement. La première année, on a observé un œstrus chez tous les animaux témoins. La deuxième année, on l'a observé chez 13 des 16 animaux témoins et chez aucun

des chiens testés pendant l'étude. Les chiens recevant des doses élevées ont accusé une baisse du nombre de globules rouges et de l'hématocrite pendant toute l'étude et une hausse du nombre de globules blancs du 3e au 18e mois de l'étude. Une baisse du nombre de lymphocytes a été observée chez les chiens recevant les doses élevées et moyennes; les concentrations de cholestérol ont baissé chez les chiens recevant les doses faibles et moyennes. Les modifications histologiques observées étaient toutes de nature œstrogénique et présentaient des signes minimaux de réaction progestative. Dans une étude d'une durée de sept ans, des groupes de 15 beagles femelles ont reçu par voie orale des doses de 0,1425, 0,057, 0,0057 et 0 mg/kg/jour de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol selon un cycle de 21 jours avec hormones et 7 jours sans traitement. On a signalé 9 morts pendant l'étude : 2 dans le groupe témoin, 2 dans le groupe recevant la dose élevée, 4 dans le groupe recevant la dose moyenne et 1 dans le groupe recevant la dose faible. Une observation quotidienne n'a pas révélé de réactions indésirables inattendues. Vers la fin de l'étude, on a détecté une alopécie légère à modérée et on a palpé une distension utérine chez certains sujets appartenant aux groupes recevant les doses élevées et intermédiaires. Des hystérectomies résultant d'une pyométrie ont été plus importantes à la dose élevée et moins fréquentes chez les animaux recevant la dose faible ou chez les animaux témoins. Des nodules palpables pendant les examens mammaires ont été les plus nombreux dans le groupe recevant la dose faible, suivi du groupe témoin et les moins nombreux dans les groupes recevant la dose élevée; ces nodules ne semblent pas être associés au médicament. La fréquence cardiaque, la tension artérielle et les intervalles observés dans l'ÉCG ont tous été dans les limites normales et on n'a pas noté de différences significatives dans le poids corporel moyen entre les chiens traités et les chiens témoins.

Les observations faites la dernière année sur le plan hématologique ont révélé des baisses des valeurs moyennes de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des globules rouges dans le groupe recevant la dose élevée. Pendant toute la durée de l'étude, une baisse de l'hématocrite a été observée dans tous les groupes, mais elle a été la plus nette dans le groupe recevant la dose élevée, et semble être associée au médicament. Le nombre de globules blancs était normal en général. La valeur du pourcentage moyen des polynucléaires neutrophiles a été plus élevée dans le groupe recevant la dose élevée au 84e mois, mais en général, dans l'ensemble de l'étude, cela n'a pas été le cas. Les vitesses de sédimentation moyennes au 84e mois ont été accrues, notamment dans le groupe recevant la dose élevée. Cependant, si on considère l'étude dans son ensemble, les modifications des vitesses de sédimentation ont été associées à des augmentations individuelles isolées observées dans tous les groupes testés.

Les paramètres de coagulation ont accusé des différences significatives sur le plan statistique de façon sporadique, mais en général, les valeurs mesurées pendant l'étude étaient dans les limites de la normale. On n'a pas observé de tendances dans un sens ni dans l'autre. Des baisses des concentrations de cholestérol et de triglycérides et une légère augmentation des valeurs de potassium et d'albumine sont survenues pendant l'étude chez les chiens traités.

Les résultats des examens des urines étaient habituellement normaux, bien que, vers la fin de l'étude, les niveaux de protéine chez certains chiens du groupe témoin et des groupes recevant les doses élevées et faibles variaient de très petites quantités jusqu'à 4+.

Singes

Du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol a été administré par voie orale à des guenons Rhésus (groupes de 20, sauf le groupe recevant la dose élevée, qui comptait 16 animaux) à raison de 0,60, 0,30, 0,06 et 0 mg/kg/jour selon un cycle de 21 jours avec hormones et 7 jours sans traitement pendant 2 ans. Ces doses correspondent à 20 à 200 fois la dose administrée à la femme. Pendant l'étude, 1 animal du groupe témoin, 1 du groupe recevant la dose élevée et 4 du groupe recevant la dose moyenne sont décédés.

On n'a pas observé de modification du comportement. On a observé un écoulement mammaire gris plus fréquemment chez les animaux traités que chez les animaux témoins, et le plus souvent, pendant les périodes de retrait du médicament. En début d'étude, les guenons traitées ont présenté une baisse des valeurs moyennes des globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, mais ces valeurs étaient devenues comparables à celles des animaux témoins et situées à l'intérieur des limites normales au 12^{e} mois. Tous les groupes traités ont présenté des concentrations élevées de triglycérides et une baisse des valeurs de la phosphatase alcaline pendant toute la durée de l'étude. Des baisses des concentrations sériques d'albumine et de faibles concentrations sériques de protéines totales ont été observées à divers moments de l'étude. Les autres données biologiques étaient dans les limites normales, comme les résultats du temps de coagulation, les examens des urines et les mesures des stéroïdes urinaires. Des études des frottis vaginaux par la méthode de Papanicolaou n'ont pas mis en évidence de néoplasies.

À l'autopsie, on n'a noté chez aucune des guenons, y compris chez celles décédées au cours de l'étude, de lésions pathologiques macroscopiques ni microscopiques attribuables au médicament. Des cas isolés de foyers hépatiques de dilatation sinusoïdale, de congestion ou d'hémorragies ont été observés sur les surfaces capsulaires. On estime que leur portée pathologique est réduite ou nulle étant donné l'absence de toute modification importante au foie au cours des deux années d'administration du médicament et les doses élevées (jusqu'à 200 fois la dose administrée à la femme). À l'exception d'une augmentation du stroma intralobulaire chez un des animaux recevant la dose élevée, les nodules mammaires retrouvés étaient des hyperplasies nodulaires focales et elles sont apparues aussi bien chez les animaux témoins que chez les animaux traités. Les seules modifications observées au poids des organes étaient une baisse du poids des ovaires et de l'utérus chez les animaux des groupes traités par 0,30 et 0,60 mg/kg/jour.

Dans une étude d'une durée de 10 ans, des guenons Rhésus (16/groupe) ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à raison de 150, 30, 3 et 0 µg/kg/jour selon un cycle de 21 jours avec hormones et 7 jours sans traitement, ce cycle se répétant pendant les quatre premières années. Pendant les six autres années, les singes ont reçu les médicaments dans un rapport de 7 à 1 (285, 57, 5,7 et 0 mg/kg/jour) selon le même schéma d'administration. Six animaux, dont 3 du groupe témoin, 1 du groupe recevant la dose faible, et 2 recevant la dose forte, sont décédés pendant l'étude.

Bien qu'on ait noté certaines différences au début de l'étude en ce qui a trait au gain pondéral, tous les groupes étaient semblables à partir de la deuxième année. On a noté des nodules mammaires dans tous les groupes pendant l'étude; la plupart ont diminué ou ont disparu. Au terme de l'étude, le nombre d'animaux présentant des nodules était de 0, 0, 1 et 1 dans les groupes recevant la dose faible, moyenne et élevée et le groupe témoin, respectivement. Des sécrétions mammaires ont été observées pendant l'ensemble de l'étude chez certaines guenons recevant la dose moyenne ou élevée.

L'hématocrite, les modifications des paramètres relatifs aux érythrocytes, le volume corpusculaire moyen, le nombre moyen de globules blancs et les paramètres de coagulation ont été en général les mêmes dans tous les groupes.

Les données biologiques ont révélé une augmentation de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), laquelle était fonction de la dose; tous les groupes ont également présenté une telle augmentation avec le temps. On a noté, chez les singes traités, des valeurs habituellement plus faibles des phosphatases alcalines et de légères diminutions intermittentes des concentrations sériques de protéine. L'azote uréique du sang était dans les limites de la normale dans tous les groupes et on n'a pas

observé de différences entre les groupes en ce qui a trait au métabolisme du glucose. D'autres études publiées font état d'une augmentation des concentrations de triglycérides reliée à la dose et d'une baisse des taux de cholestérol dans le groupe recevant la dose moyenne[32].

Les résultats du test de la fonction thyroïdienne étaient ceux auxquels on peut s'attendre avec l'emploi des contraceptifs oraux chez la femme. Les examens des urines n'ont pas révélé de différences entre les groupes, et les résultats des stéroïdes urinaires n'ont rien présenté de particulier.

Le poids des organes au terme de l'étude a augmenté en ce qui a trait au foie et à l'hypophyse et celui des ovaires a diminué.

Les constatations non néoplasiques notables sur le plan histologique ont consisté principalement en des modifications génito-urinaires et des fibroses myocardiques multifocales. À l'exception de différences minimes des ovaires sur le plan histopathologique, les observations faites chez les animaux recevant la dose faible étaient essentiellement comparables à celles faites chez les animaux témoins. Les observations faites dans les tissus des voies génitales et des tissus connexes chez les animaux recevant les doses moyenne et élevée étaient : atrophie ovarienne associée à l'absence de corps jaunes actifs et à la réduction occasionnelle du nombre de follicules en voie de maturation; degrés variés d'atrophie endométriale parfois reliée à la prolifération du stroma et/ou à la décidualisation du stroma endométrial; sécrétion accrue de glaire cervicale souvent associée à l'élongation villositaire et à une dilatation de la glande muqueuse; atrophie et métaplasie des cellules cylindriques de la muqueuse vaginale; atrophie occasionnelle de l'oviducte; hyperplasie lobulaire de certaines glandes mammaires et une hypertrophie reliée à la dose de la partie distale de l'hypophyse. Une fibrose myocardique multifocale a été observée chez les animaux de tous les groupes, y compris les animaux témoins, bien que la fréquence ait été légèrement plus élevée dans les groupes traités. Cette observation a été plus marquée chez quatre des sept animaux touchés dans le groupe recevant la forte dose. La portée de cette lésion est incertaine, étant donné qu'on la retrouve chez les animaux témoins et à cause de la fréquence bien connue de son apparition spontanée, notamment chez les animaux vieillissants.

Les néoplasies tissulaires autres que celles intéressant les voies génito-urinaires étaient peu nombreuses et ont toutes été considérées spontanées. Les néoplasies associées aux voies génito-urinaires étaient les suivantes :

Néoplasme	Dose reçue
Un adénocarcinome muco-épidermoïde du col	élevée[a]
Un léiomyome du vagin	élevée[a]
Un carcinome lobulaire *in situ* de la glande mammaire	élevée[b]
Un papillome de la glande mammaire	élevée[b]
Un adénome de la glande mammaire	élevée
Un papillome de la vessie	moyenne

a = observation faite chez le même animal; b = observation faite chez le même animal

Les tumeurs observées chez les singes sont apparues une seule fois et intéressent habituellement différents organes. Chaque type de tumeur a été signalé dans la documentation médicale comme étant d'apparition spontanée. Il est difficile de faire une association étiologique définitive dans le cas de l'unique adénocarcinome cervical chez la guenon recevant la dose élevée. Cependant, l'absence de tout changement prémonitoire (dysplasie, carcinome *in situ*) chez l'ensemble des 47 autres singes traités, et le fait que l'on sache que ce genre de tumeur apparaît parfois de manière spontanée (bien que rarement chez le singe), tendent à indiquer que cette tumeur serait d'origine spontanée.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Une étude sur la fertilité et le rendement reproducteur en général a été menée chez des rates Long-Evans afin d'évaluer les effets du norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) administré à des doses de 0,120, 0,0833, 0,060, 0,050 et 0,030 mg/kg/jour quant au taux de conception, au développement fœtal, à la parturition et à la lactation, ainsi qu'à la viabilité, à la croissance et au rendement reproducteur de la progéniture.

Le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol entraîne une suppression de la fertilité en fonction de la dose, une diminution de l'efficacité de l'implantation, une réduction de la taille des portées et une augmentation de la résorption des fœtus chez les femelles F_0 à toutes les doses. Une légère augmentation de la fréquence de la mortinatalité a été observée chez toutes les femelles traitées. De plus, on a observé une diminution du taux de survie néonatale aux doses de 0,060, 0,0833 et 0,120 mg/kg/jour.

Des constatations semblables reliées à la dose ont été faites chez les femelles F_1, mais à un degré moindre que les femelles de la génération F_0. Une tendance vers une baisse de la fertilité, de l'implantation, de la taille de la portée F_2, et une augmentation des résorptions du fœtus ont été notées dans tous les groupes. Des dystocies et un nombre accru de mortinatalités sont survenus à la dose de 0,060 mg/kg/jour. Aux doses de 0,060 et 0,0833 mg/kg/jour, la survie de la progéniture a été réduite.

TÉRATOLOGIE ET TOXICITÉ POUR LE FŒTUS

Rats

Des rates Long-Evans ont reçu par voie orale du norgestimate en association avec de l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à des doses de 0 (excipient), 0,012, 0,060, et 0,300 mg/kg/jour du 6^{e} au 15^{e} jour de la gestation. Une augmentation du nombre de cas de « côtes ondulées » a été observée chez les animaux recevant 0,060 (3 fœtus sur 159) et 0,300 mg/kg/jour (9 fœtus sur 128), augmentation significative sur le plan statistique uniquement dans le groupe recevant la dose élevée si on la compare aux résultats obtenus chez les animaux témoins (1 fœtus sur 152). Une réduction de l'efficacité de l'implantation et une augmentation du nombre de résorptions ont également été notées dans le groupe recevant la dose élevée.

De plus, le norgestimate en association avec l'éthinylestradiol dans un rapport de 5 à 1 a été administré par voie orale à des rates Long-Evans gravides du 15^{e} jour de la gestation au 21^{e} jour de la lactation à des doses de 0 (excipient), 0,03, 0,18, 0,30 et 0,60 mg/kg/jour. Ces concentrations correspondent à environ 10, 60, 100 et 200 fois la dose proposée chez la femme. Dans la génération F_0, on n'a pas observé de réactions indésirables notables sur la croissance maternelle, le comportement ou le rendement reproducteur. Toutefois, on a noté des signes d'insuffisance de la lactation dans le groupe recevant la dose élevée.

Dans la génération F_1, la viabilité, la croissance et le rendement reproducteur n'ont pas été touchés dans le groupe recevant 0,03 mg/kg/jour. Aux doses de 0,18, 0,30 et 0,60 mg/kg/jour, on a observé une réduction de la fertilité des femelles en fonction de la dose. Les autres effets du médicament ont été limités au groupe recevant la dose élevée, qui a présenté une baisse importante de la viabilité de la progéniture entre la naissance et le moment du sevrage, et une réduction du poids des petits au milieu de la période de lactation.

On n'a observé d'effet important du médicament sur le développement de la génération F_2 à aucune des doses.

Lapins

Des lapines New Zealand White ont reçu par voie orale, dans une suspension de carboxyméthylcellulose sodique à 0,5 %, des doses de norgestimate en association avec l'éthinylestradiol (dans un rapport de 5 à 1) à des concentrations de 0 (excipient), 0,012, 0,060 ou 0,300 mg/kg/jour du 7^{e} au 19^{e} jour de gestation. Le seul effet relié au médicament a été le taux élevé de résorption des fœtus, soit 100 % et 65,5 % respectivement, observé dans les groupes recevant les doses élevée et moyenne. Aucun changement tératogène lié au médicament n'a été observé chez les fœtus examinés.

RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? Lupus 1992;1(4):199-203.
2. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. Semin Hematol 1997;34(2):81-9.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? Curr Opin Nephrol Hypertens 1994;3(4):436-45.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. Pediatr Rev 1993;14(6):218-24.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1987;9(6):627-31.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sickle Cell Disease. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. Nurse Pract 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. Horm Metab Res 1995;27(8):379-83.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York:Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. Ital J Neurol Sci 1987;8(4):383-6.
13. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.
15. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. Br J Dermatol 1968;80(7):456-8.
16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
17. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. Am J Epidemiol 1994;140(3):268-78.

18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. Gut 1995;37(5):668-73.

19. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. Int J Epidemiol 1989;18(1):105-7.

20. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. In: The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-38.

21. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. Dig Dis Sci 1992;37(9):1377-82.

22. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292(6528):1101-3.

23. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/01/en Final.

24. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000;106(3):546-50.

25. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. Am J Med 2003;114(4):294-8.

26. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. Arch Intern Med 2001;161(20):2417-29.

27. Wali M, Aymes A. Review of Urticaria and Angioedema Observed with Post-marketing Use of Norgestimate/Ethinyl Estradiol Tablets. 4 April 2006

28. Francis WG, Dalzeil D. Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. Can Med Assoc J 1965;92:191.

29. Data on file, Janssen Inc.

30. Helton ED, Goldzieher JW. The Pharmacokinetics of Ethinyl Estrogens. A Review. Contraception 1977;15(3):255-284.

31. Alton KB, Hetyei NS, Shaw C, Patrick JE. Biotransformation of Norgestimate in Women. Contraception 1984;29(1):19-29.

32. Desaulles SH, Krahenbuhl C. Comparison of the Antifertility and Sex Hormonal Activities of Sex Hormones and their Derivatives. Acta Endocr 1964;47:444-456.

33. Schardein JL, Kaump DH, Woosley ET, Jellema MM. Long-term Toxicologic and Tumorigenesis Studies on an Oral Contraceptive Agent in Albino Rats. Toxicol Appl Pharmacol 1970;16:10-23.

34. Committee on the Safety of Medicines: Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Her Majesty's Stationery Office, London 1972.

35. Fairweather FA. Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. J Reprod Fertil 1968;(5

Suppl): 47-49.

36. Rossner S, Frankman O, Marsk L. Effects of Various Low Dose Contraceptive Pills On Serum Lipoproteins in Proceedings of Lipoprotein Metabolism and Endocrine Regulation, Workshop, In: Hessel LW, Krans HMJ, editors. Development in Endocrinology. New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press,1979;91-98.

ARTICLES PERTINENTS

1. Becker H. Supportive European data on a new oral contraceptive containing norgestimate. Acta Obstet Gynecol Scand 1990; Suppl 152: 33-39.
2. Bingel AS, Benoit PS. Oral Contraceptives: Therapeutics Versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future. Int J Pharm Sci 1973;62:179-200.
3. Bingel AS, Benoit PS. Oral Contraceptives: Therapeutics Versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future II. J Pharm Sci 1973;62:349-362.
4. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme: Oral Contraceptives and Venous Thromboembolic Disease, Surgically Confirmed Gallbladder Disease, and Breast Tumors. Lancet 1973;1:1399-1404.
5. Chapdelaine A, Desmarais J, *et al*. Clinical evidence of the minimal androgenic activity of norgestimate. Int J Fertil 1989; 34(5): 347-352.
6. Chobanian *et al*. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003;42;1206-1252.
7. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral Contraception and Increased Risk of Cerebral Ischemia or Thrombosis. N Engl J Med 1973; 288(17):871-878.
8. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral Contraceptives and Stroke in Young Women. Associated Risk Factors. JAMA 1975; 231(7):718-722.
9. Committee on the Safety of Medicines. Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Her Majesty's Stationery Office, London, 1972.
10. Fairweather FA. Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. J Reprod Fertil 1968;(5 Suppl): 47-49.
11. Francis WG, Dalzeil D. Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. Can Med Assoc J 1965;92:191.
12. Greene GR, Sartwell PE. Oral Contraceptive Use in Patients with Thromboembolism Following Surgery, Trauma, or Infection. Am J Pub Health 1972;62(5):680-685.
13. Guillebaud J. Contraception: Your questions answered. 3rd ed. Edinburg, UK: Churchill Livingstone. 1999:97-110, 124-136, 157-171, 216-222, 226-231, 234-254.
14. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of Deaths from Pulmonary, Coronary and Cerebral Thrombosis and Embolism in Women of Child-Bearing Age. Br Med J 1968;2:193-199.
15. Janaud A, Rouffy J, *et al*. A comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimate or levonorgestrel. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71, Suppl 156: 33-38.
16. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the Production of Atherosclerotic Disease. New Perspectives Based on the Framingham study. Am Intern Med 1979;90: 85-91.

17. London RS, Chapdelaine A, *et al.* Comparative contraceptive efficacy and mechanism of action of the norgestimate-containing triphasic oral contraceptive. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71, Suppl 156: 9-14.

18. McEvoy GK *et al*. (Eds.). AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2000.

19. Nora James J, Nora Audrey H. Birth Defects and Oral Contraceptives. Lancet 1973;1:941-942.

20. Pearl R. Contraception and Fertility in 2000 Women. Hum Biol 1932;4:363-407.

21. Potter RG. Application of Life Table Techniques to Measurement of Contraceptive Effectiveness. Demography 1966;3:297-304.

22. Royal College of General Practitioners. Oral Contraception and Thromboembolic Disease. J Coll Gen Pract 1967;13:267-279.

23. Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives and Health. Pittman, London 1974;1-100.

24. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, Green GR, Smith HE. Thromboembolism and Oral Contraceptives: An Epidemiologic Case-Control Study. Am J Epidemiol 1969;90:365-380.

25. Spellacy WN, Wynn V. Progestogens and the Cardiovascular System. Am J Obstet Gynecol 1982;142(B Part 2):717-816.

26. The Medical Letter: Oral Contraceptives and the Risk of Cardiovascular Disease. 25 (Issue 640):69-70.

27. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM *et al*. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001;344:1527-35.

28. Vessey MP, Doll R. Investigation of Relation Between Use of Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease. A Further Report. Br Med J 1969;2:651-657.

29. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD *et al.* Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thromb Haemost 2005;94:17-25.

30. Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. Pharmacokinetic drug interactions involving 17α-ethinylestradiol. A new look to an old drug. Clin Pharmacokinet 2007;46(2):133.157.

31. Rossner S, Frankman O, Marsk L. Effects of Various Low Dose Contraceptive Pills On Serum Lipoproteins in Proceedings of Lipoprotein Metabolism and Endocrine Regulation, Workshop, In: Hessel LW, Krans HMJ, editors. Development in Endocrinology. New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press,1979;91-98.

32. Drugs Directorate Guidelines. Directions for Use of Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives. 1995.

33. Tyrer L. (1994). Fertility Control 2nd Ed. Pearl River NY: Parthenon Publishing. Oral Contraceptive practice. p. 97-113.

34. World Health Organization: Improving access to quality care in family planning: Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2nd Ed. Geneva, Switzerland. 2000. p. 2-10.

35. Guillebaud J. (1999). Contraception: Your Questions Answered. 3rd Edition. Edinburg, UK: Churchill Livingstone. p. 234-254.

36. Hatcher R, Stewart F, Trussell J, Kowal D, Guest F, Stewart GK, Cates W. (1998). Contraceptive Technology 17th Rev. Ed. New York NY: Ardent Media Inc. p. 413-424.

.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTRI-CYCLEN®

Comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol, norme interne

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **TRI-CYCLEN®**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
- prévention de la grossesse
- traitement de l'acné modérée

Les effets de ce médicament :
TRI-CYCLEN® est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral) qui contient deux hormones sexuelles femelles (norgestimate et éthinylestradiol). On a démontré qu'il est très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris selon les indications du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

1. Ils inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires.
2. Ils modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers ce mucus et dans l'utérus.

Efficacité des contraceptifs oraux :
Les contraceptifs oraux combinés ont un taux d'efficacité de plus de 99 pour cent pour la prévention de la grossesse lorsque :
- la pilule est prise **DE LA FAÇON INDIQUÉE**, et
- la quantité d'œstrogène est de 20 microgrammes ou plus.

Un taux d'efficacité de 99 pour cent signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une seule femme dans ce groupe deviendrait enceinte.

Le risque de devenir enceinte augmente lors d'une utilisation incorrecte.

Autres moyens de prévenir la grossesse :
Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux mais, lorsqu'elles sont bien appliquées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

Le tableau suivant donne les taux de grossesses observés pour différentes méthodes de contraception, ainsi que pour l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en un an.

Taux de grossesses par année pour 100 femmes :

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique, toutes méthodes	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Les taux de grossesses varient grandement parce que toutes les personnes ne pratiquent pas une même méthode de contraception avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesses se situant vers le bas de la fourchette. Les autres peuvent s'attendre à des taux de grossesses qui se situent davantage vers le milieu de la fourchette.

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux et les DIU nécessite un peu plus d'effort que le simple fait de prendre un comprimé par jour, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous avez une affection quelconque qui entraînerait un risque pour vous. L'utilisation de la pilule anticonceptionnelle devrait toujours être supervisée par votre médecin.

Vous ne devriez pas utiliser TRI-CYCLEN® si vous présentez actuellement ou avez présenté l'une des affections mentionnées ci-dessous ou si vous vous

trouvez dans l'une des situations suivantes :

- pertes sanguines vaginales anormales de cause inconnue
- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- accident vasculaire cérébral, crise cardiaque ou affection des artères du cœur (p. ex. angine de poitrine), ou une affection qui pourrait être un signe précurseur d'accident vasculaire cérébral (tels qu'un accident ischémique transitoire ou un petit accident vasculaire cérébral réversible)
- affection des valvules du cœur avec complications
- tension artérielle élevée persistante
- vous fumez et avez de plus de 35 ans
- intervention chirurgicale majeure prévue
- immobilisation prolongée
- perte de vision due à une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil
- cancer connu ou présumé du sein ou des organes génitaux
- tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène
- jaunisse (c.-à-d. jaunissement des yeux ou de la peau) ou maladie du foie encore active
- diabète avec complications au niveau des reins, des yeux, des nerfs ou des vaisseaux sanguins
- migraine accompagnée de perturbations visuelles et/ou sensorielles
- anomalies connues du système de la coagulation sanguine qui augmentent votre risque de développer des caillots de sang
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de corps gras (triglycérides) sanguins
- taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides sanguins
- grossesse confirmée ou présumée
- réaction allergique à l'éthinylestradiol, au norgestimate ou à tout autre ingrédient de TRI-CYCLEN® (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

Les ingrédients médicinaux sont :
le norgestimate et l'éthinylestradiol.

Les ingrédients non médicinaux sont :
laque d'aluminium au D&C jaune n° 10, laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon.

Les formes posologiques sont :
Les comprimés TRI-CYCLEN® (norgestimate et éthinylestradiol) sont disponibles pour un régime de 21 jours et un régime de 28 jours.

La plaquette DISCRET de 21 jours contient : sept comprimés BLANCS renfermant chacun 0,180 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol, sept comprimés BLEU PÂLE renfermant chacun 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol, et sept comprimés BLEUS renfermant chacun 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

La plaquette DISCRET de 28 jours contient : sept comprimés BLANCS renfermant chacun 0,180 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol, sept comprimés BLEU PÂLE renfermant chacun 0,215 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol, sept comprimés BLEUS renfermant chacun 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol, et sept comprimés VERTS renfermant des ingrédients inertes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux âgées de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument, ne doivent pas utiliser les contraceptifs oraux combinés, y compris TRI-CYCLEN®.

Les pilules anticonceptionnelles NE PROTÈGENT PAS contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida.

Pour obtenir une protection contre les ITS, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane EN MÊME TEMPS que la pilule anticonceptionnelle.

Il existe également des affections que votre médecin voudra suivre de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une méthode de contraception autre que les contraceptifs oraux.

AVANT d'utiliser TRI-CYCLEN®, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes touchée par l'une des situations suivantes :

- affections du sein (masse dans les seins) ou antécédents familiaux de cancer du sein
- diabète
- hypertension
- taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)
- tabagisme
- migraines
- maladie cardiaque ou rénale
- épilepsie

- dépression
- fibromes utérins
- port de verres de contact
- grossesse ou allaitement
- lupus érythémateux systémique
- affection intestinale inflammatoire telle que maladie de Crohn ou colite ulcéreuse
- syndrome hémolytique et urémique
- drépanocytose
- troubles des valvules du cœur et/ou rythme cardiaque irrégulier
- œdème angioneurotique héréditaire ou antécédents de gonflement au niveau d'autres parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes
- affection de la vésicule biliaire ou du pancréas
- intervention chirurgicale prévue, ou
- antécédents de jaunisse (c.-à-d. jaunissement de la peau et des yeux) ou d'autres affections du foie.

Vous devriez également informer votre médecin de vos antécédents familiaux de caillots sanguins, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux.

Si vous voyez un autre médecin, informez-le que vous utilisez TRI-CYCLEN®.

Dites à votre médecin s'il est prévu que vous fassiez des tests de laboratoire car certains tests sanguins peuvent être influencés par les contraceptifs oraux.

Dites également à votre médecin si une chirurgie **MAJEURE** est programmée pour vous. Vous devez consulter votre médecin concernant l'arrêt de TRI-CYCLEN® quatre semaines avant la chirurgie et une période de non-utilisation d'une certaine durée après la chirurgie ou pendant le repos au lit.

TRI-CYCLEN® ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin, avec un suivi régulier pour identifier les effets secondaires associés à son utilisation. Vos visites peuvent inclure une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, y compris un frottis cervical (« test Pap »). Rendez visite à votre médecin au plus tard trois mois après l'examen initial. Par la suite, voyez-le au moins une fois par an.

N'utilisez TRI-CYCLEN® que sur le conseil de votre médecin et suivez soigneusement les instructions qui vous ont été données. Vous devez utiliser la pilule anticonceptionnelle exactement comme elle vous a été prescrite, autrement vous pouvez devenir enceinte. Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages de TRI-CYCLEN® l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

RISQUES ASSOCIÉS À TRI-CYCLEN®

1. Troubles circulatoires (y compris caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Ils peuvent se produire dans plusieurs parties du corps. Soyez vigilante concernant les symptômes et les signes d'effets secondaires graves suivants. Appelez immédiatement votre médecin si l'un d'entre eux survient.

- douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
- douleur et/ou gonflement d'un mollet. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
- maux de tête ou vomissements intenses et soudains, aggravation soudaine de maux de tête ou de vomissements préexistants, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
- perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans un œil.

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut provoquer la cécité ou une dégradation de la vue, ou dans un vaisseau sanguin irriguant un bras ou une jambe, ce qui entraîne la lésion voire la perte du membre.

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène dans la préparation. **Il est donc important d'utiliser la plus petite dose d'œstrogène possible.**

2. Cancer du sein

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont l'âge et des antécédents marqués de cancer du sein dans la famille (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et le fait d'avoir eu une première grossesse à terme à un âge avancé.

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de

50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date des contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques liés aux contraceptifs oraux semblent être faibles; cependant, il est recommandé pour toutes les femmes de se faire examiner les seins par un médecin tous les ans.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.

3. Cancer du col de l'utérus
Certaines études ont mis en évidence une fréquence plus élevée de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, bien que cette constatation puisse être liée à d'autres facteurs que l'utilisation de contraceptifs oraux. Cependant, les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent entraîner ce type de cancer.

4. Affections de la vésicule biliaire
Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire, y compris de l'inflammation et des calculs biliaires, nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

5. Tumeurs du foie
L'utilisation à court et à long terme de contraceptifs oraux a également été liée à la croissance de tumeurs du foie. Ces tumeurs sont **EXTRÊMEMENT** rares.

Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez des nausées, des vomissements, une douleur sévère ou une masse dans l'abdomen.

6. Utilisation durant une grossesse
Ne prenez jamais de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Rien n'indique non plus que la pilule puisse avoir un effet néfaste sur le développement d'un enfant. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin les risques pour un enfant à naître de tout médicament pris pendant la grossesse.

7. Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement
Votre médecin vous conseillera sur le moment approprié pour la reprise de TRI-CYCLEN® après une naissance, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

8. Grossesse après l'arrêt de TRI-CYCLEN®
Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre TRI-CYCLEN®. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard.
Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

9. **Utilisation pendant l'allaitement**
On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait. Des effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, parmi lesquels un jaunissement de la peau (jaunisse) et un développement mammaire. Vous devez utiliser une autre méthode de contraception et n'envisager de reprendre la pilule anticonceptionnelle que lorsque vous aurez complètement sevré votre enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les pilules anticonceptionnelles et les rendre moins efficaces pour la prévention de la grossesse, ou augmenter la survenue de saignements intermenstruels. Vous pouvez aussi avoir besoin d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant un cycle au cours duquel vous prenez des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les médicaments qui peuvent interagir avec TRI-CYCLEN® incluent :
- des médicaments utilisés contre l'épilepsie (p. ex. primidone, phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, rufinamide)
- des médicaments utilisés contre la tuberculose (p. ex. rifampicine et rifabutine)
- des antibiotiques (p. ex. pénicillines, tétracyclines) pour les maladies infectieuses
- le (fos)aprépitant (médicament utilisé contre les nausées)
- la sélégiline (médicament utilisé contre la maladie de Parkinson)
- la tizanidine (médicament utilisé contre la sclérose en plaques)
- des antirétroviraux utilisés contre le VIH/sida (p. ex. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, étravirine, névirapine)
- des médicaments utilisés contre le virus de l'hépatite C (VHC) (p. ex. bocéprévir, télaprévir)
- l'acide salicylique
- le bosentan (médicament utilisé contre l'hypertension pulmonaire, qui correspond à une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons)

- la théophylline (médicament utilisé contre l'asthme)
- des stimulants (p. ex. modafinil)
- des médicaments diminuant les lipides (p. ex. atorvastatine, rosuvastatine)
- le colésévélam
- la cyclosporine
- des antifongiques (p. ex. griséofulvine, voriconazole, itraconazole, fluconazole, kétoconazole)
- des remèdes à base de millepertuis (utilisés principalement pour le traitement des humeurs dépressives)
- des hypotenseurs (pour traiter la tension artérielle élevée)
- des médicaments antidiabétiques et l'insuline (pour le diabète)
- la prednisone, la prednisolone
- des sédatifs et des hypnotiques (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- des analgésiques (mépéridine)
- des antidépresseurs (p. ex. clomipramine)
- l'acétaminophène
- certains suppléments nutritionnels (p. ex. vitamine B_{12}, vitamine C, acide folique) et
- des antiacides (utiliser deux heures avant ou après la prise de TRI-CYCLEN®).

Le jus de pamplemousse pourrait également interagir avec TRI-CYCLEN®.

TRI-CYCLEN® pourrait aussi modifier l'action d'autres médicaments.

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament ou produit à base de plantes, même ceux qui ne nécessitent pas de prescription. Dites également à tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui le délivre) que vous utilisez TRI-CYCLEN®. Ils peuvent vous dire si vous avez besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, si c'est le cas, pendant combien de temps.

Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles avec TRI-CYCLEN® *n'est pas complète. Veuillez communiquer avec votre médecin pour obtenir plus de renseignements sur les interactions médicamenteuses.*

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

COMMENT PRENDRE TRI-CYCLEN®:

1. **LISEZ CES INSTRUCTIONS**
   - avant de commencer à prendre la pilule;
   - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

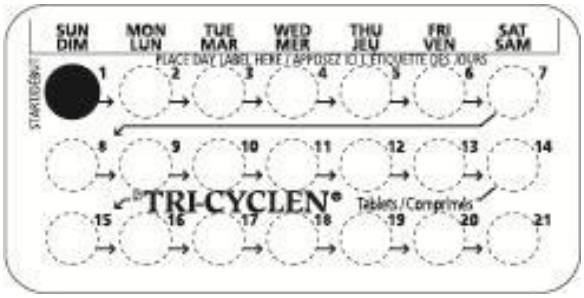
2. **REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES** pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules :
   - DISTRIBUTEUR DE 21 PILULES : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines, puis aucune pilule à prendre pendant une semaine

   OU

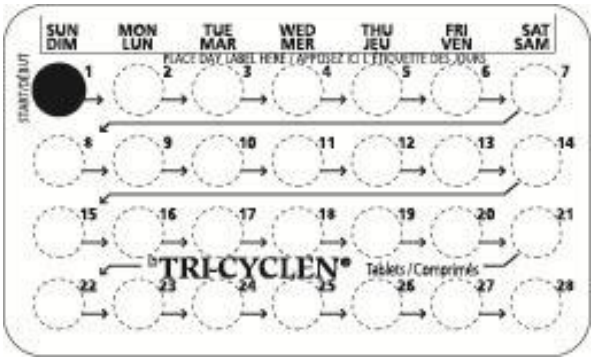
   - DISTRIBUTEUR DE 28 PILULES : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la plaquette de pilules pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de

prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.

4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**

5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU DES TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. S'il n'y a pas d'amélioration, consultez votre médecin ou votre clinique.

6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES**, même si vous prenez les pilules manquantes par la suite. Vous pouvez également avoir un peu la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.

7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
   - lorsque vous commencez un distributeur en retard;
   - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.

8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
   - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules; et
   - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**

9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.

10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

11. **IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER DE PRENDRE DES PILULES ANTICONCEPTIONNELLES POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.**

12. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES

LISEZ CES INSTRUCTIONS :
- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules. Le distributeur peut être du type à 21 jours ou à 28 jours.

MODE D'EMPLOI DES DISTRIBUTEURS DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS

1. **LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Vous pouvez commencer à prendre les pilules n'importe quel jour de votre cycle, jusqu'au sixième. Établissez avec votre médecin le jour où vous commencerez à prendre la pilule. Vous commencerez toujours à prendre votre pilule ce jour-là de la semaine. Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

2. **SI VOUS UTILISEZ :**
   Le distributeur de 21 JOURS :
   Avec ce type de distributeur, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

   Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS**. Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée pendant les sept jours où vous ne prenez pas la pilule. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

Le distributeur de 28 JOURS :
Avec ce type de distributeur, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n'en contiennent pas.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le lendemain **EN PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS**. Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

MODE D'EMPLOI DES PLAQUETTES DISCRET DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS. SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

1. **Début jour 1 :** Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu.

OU

Début jour 5 : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** à l'endroit prévu.

OU

Début le dimanche : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche **qui suit** le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules **ce jour-là**).

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette DISCRET vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.

3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot **DÉBUT**). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette DISCRET.

4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule de la même rangée, toujours en avançant de gauche à droite (→). Chaque rangée commence toujours le même jour de la semaine.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**
   - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le coucher.
   - Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
   - Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.

2. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR**
   - **21 PILULES**
     ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez votre menstruation durant cette semaine-là.
   - **28 PILULES**
     Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

Surdose :
Les symptômes de surdosage peuvent inclure des nausées, des vomissements et un saignement vaginal. L'information recueillie à partir des cas d'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par un enfant ne met en évidence aucun effet grave.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES
Le tableau suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule selon le type de distributeur de pilules que vous utilisez.

DÉBUT UN DIMANCHE	DÉBUT UN AUTRE JOUR
OMISSION D'UNE PILULE	**OMISSION D'UNE PILULE**
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE	**OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE**
Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. **Troisième semaine** 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.**	**Deux premières semaines** 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. **Troisième semaine** 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.**

OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.**	**N'importe quand au cours du cycle** 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique**.

NOTE : DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS – S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules; et
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé qui seraient liés à l'utilisation des contraceptifs oraux :

- Les contraceptifs oraux combinés (œstroprogestatifs) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et du

cancer de l'ovaire.
- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie à déficit en fer.
- Les contraceptifs oraux pourraient réduire la sévérité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel.
- Les contraceptifs oraux pourraient réduire la sévérité de l'acné, de l'hirsutisme (croissance excessive des poils) et d'autres affections liées aux hormones masculines.
- Les contraceptifs oraux pourraient diminuer la fréquence des grossesses ectopiques (extra-utérines).
- Les contraceptifs oraux pourraient diminuer la fréquence des maladies pelviennes inflammatoires aiguës.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent ressentir des effets secondaires désagréables, mais ces effets sont temporaires et ne constituent aucunement une menace pour la santé.

Il peut s'agir d'une sensibilité des seins, de nausées ou de vomissements. Certaines peuvent perdre du poids, d'autres en prendre. Beaucoup de ces effets étaient observés avec les contraceptifs oraux combinés à forte teneur en œstrogène. Ils sont maintenant moins fréquents avec les contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogène prescrits aujourd'hui.

On peut également observer des pertes sanguines inattendues, des tachetures et une modification du cycle menstruel habituel, mais ces effets disparaissent en général après les premiers cycles. Ils ne constituent PAS une indication qu'il faut cesser de prendre des contraceptifs oraux. À moins de complications plus graves, la décision de cesser de prendre des contraceptifs oraux ou de changer de marque ne devrait être prise qu'après trois mois consécutifs d'utilisation. Parfois, les utilisatrices font de l'hypertension, ce qui peut les obliger à cesser d'utiliser les contraceptifs oraux.

Les symptômes supplémentaires suivants ont été signalés chez les femmes en général qui prennent des contraceptifs hormonaux :
- difficulté à porter des verres de contact
- irritations ou infections vaginales
- modification de la pigmentation de la peau (pouvant devenir permanente)
- infection ou inflammation des voies urinaires
- infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, nez qui coule ou congestion nasale, mal de gorge, etc.)
- maux de tête intenses
- insomnie
- aménorrhée (absence de menstruation ou saignements intermenstruels)
- symptômes ressemblant à la grippe
- allergie, fatigue, fièvre ou éruption cutanée
- diarrhée, flatulence.

Les menstruations peuvent être retardées une fois que l'utilisatrice cesse de prendre des contraceptifs oraux. Rien n'indique que l'utilisation des contraceptifs oraux réduise la fertilité. Comme il a été indiqué plus haut, il est sage après avoir cessé d'utiliser les contraceptifs oraux d'attendre un cycle menstruel entier avant d'envisager une grossesse.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Douleur abdominale, nausées, vomissements ou masse dans l'abdomen		✓	
	Masse dans un sein		✓	
	Douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine			✓
	Douleur ou gonflement dans une jambe			✓
	Humeur triste persistante			✓
	Douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle			✓
	Perte soudaine de la vue, partielle ou complète, ou vision double			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
	Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissements, perturbation de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
	Saignement vaginal inattendu		✓	
	Gonflement inhabituel des membres		✓	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation du contraceptif TRI-CYCLEN®, veuillez prendre contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver dans son emballage d'origine, entre 15 et 25 °C. Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet® Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :
http://www.janssen.ca
ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1- 800-567-3331 ou 1-800-387-8781

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : novembre 2013